



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

ULB

# Synthese seitenketten-substituierter Homopolypeptide zur Entwicklung neuer Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie

Alcaraz Janßen, Marcel

(2020)

DOI (TUprints): <https://doi.org/10.25534/tuprints-00013440>

Lizenz:



CC-BY-NC-ND 4.0 International - Creative Commons, Attribution Non-commercial, No-derivatives

Publikationstyp: Ph.D. Thesis

Fachbereich: 07 Department of Chemistry

Quelle des Originals: <https://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/13440>

# Synthese seitenketten- substituierter Homopolypeptide zur Entwicklung neuer Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt  
zur Erlangung des Grades  
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)  
Dissertation  
von  
Marcel Alcaraz Janßen

Erstgutachterin: Prof. Dr. Christina M. Thiele  
Zweitgutachter: Prof. Dr. Michael Reggelin  
Darmstadt 2020



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

---

Tag der Einreichung: 07. Juli 2020

Tag der mündlichen Prüfung: 25. August 2020

Alcaraz Janßen, Marcel: Synthese seitenketten-substituierter Homopolypeptide zur  
Entwicklung neuer Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie  
Darmstadt, Technische Universität Darmstadt

Jahr der Veröffentlichung der Dissertation auf TUpriints: 2020

Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2020

Veröffentlicht unter CC-BY-NC-ND 4.0 International

<https://creativecommons.org/licenses/>

---

---

MEINER FAMILIE

---





---

*„Der Wille öffnet die Türen zum Erfolg.“*

Louis Pasteur (1822-1895)

---



---

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht oder wurden auf internationalen Konferenzen vorgestellt.

Publikationsliste:

M. Alcaraz Janßen, Prof. Dr. C. M. Thiele

**Poly- $\gamma$ -*S*-perillyl-L-glutamate and Poly- $\gamma$ -*S*-perillyl-D-glutamate: diastereomeric alignment media used for the investigation of the alignment process**, *Chem. Eur. J.* DOI 10.1002/chem.201905447

Posterbeiträge:

M. Alcaraz Janßen, Prof. Dr. C. M. Thiele

**Investigation of the influence of chiral sidechains in polyglutamic acid based alignment media on the enantiodifferentiation process**

22-ICOS “22nd International Conference on Organic Synthesis” 2018, Florence, Italy, 09/18

M. Alcaraz Janßen, Prof. Dr. C. M. Thiele

**Influences of chiral sidechains in polypeptide based alignment media**

SMASH – Small Molecule NMR Conference 2019, Porto, Portugal, 09/19

---



---

## Danksagung

---

Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, um allen Personen zu danken, die mich im Laufe der letzten Jahre begleitet, unterstützt und damit zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie gilt mein Dank PROF. DR. CHRISTINA M. THIELE, welche mich herzlichst in ihren Arbeitskreis aufgenommen hat und mir die Promotion damit überhaupt ermöglicht hat. Ich möchte mich für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Ich bedanke mich für die Zeit, in der sie sich mit der Forschung im Rahmen dieser Arbeit beschäftigt hat und für Gespräche und Diskussionen zur Verfügung stand. Weiterhin möchte ich ihr dafür danken, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat an internationalen wissenschaftlichen Konferenzen teilzunehmen. Ich danke ihr dafür, dass sie eine sehr angenehme Chefin war und immer ein offenes Ohr für ihre Mitarbeiter hat.

Ich möchte DR. VOLKER SCHMIDTS dafür danken, dass er sich die Zeit genommen hat um mit mir über Probleme und Fragestellungen zu diskutieren und mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich bedanke mich für die Instandhaltung und Pflege der Spektrometer, die allen Mitgliedern des Arbeitskreises zugutekommt. Außerdem möchte ich Ihm dafür danken, dass er Anregungen bezüglich der Auswertungssoftware RDC@hotFCHT aufgenommen und möglichst schnell realisiert hat.

Ich möchte mich bei MAX HIRSCHMANN für die vielen fachlichen Diskussionen und Gespräche bedanken. Außerdem danke ich für die schöne gemeinsame Zeit die wir während des Studiums und der Promotion verbracht haben.

Zudem möchte ich mich bei meinem Laborkollegen DOMINIC SCHIRRA bedanken, der immer für einen Spaß zu haben ist und mit seinen lustigen Sprüchen häufig zur guten Laune beigetragen hat. Zusätzlich bedanke ich mich für seine Hilfe und sein Mitwirken, wodurch gemeinsame Laboraufgaben immer schnell und unkompliziert erledigt werden konnten. Außerdem danke ich ihm für die zahlreichen fachlichen Diskussionen.

Ich danke JULIAN ILGEN für seine Hilfsbereitschaft bei Fragestellungen zu neuen NMR-Experimenten bzw. Pulssequenzen und für deren Setup.

Ich bedanke mich bei CHRISTOPHER ROSS für seine Unterstützung bei den GPC Messungen, sowie die gemeinsame Zeit die wir an der GPC verbracht haben. Ich möchte mich außerdem für die Anregungen, Hinweise und die gemeinsame Zeit beim Sport bedanken.

Ich möchte mich bei allen weiteren Mitarbeitern JONAS KIND, DOMINIK HEROLD, SUSANN WEIßHEIT, KEVIN KNOLL, JENS NOWAG, FELIX ROTH, JOHANN PRIMOZIC, SANDRA PACKMOHR, MATTHIAS BRAUSER, RIMJHIM HOSSAIN und ehemaligen Mitarbeitern MIRA SCHWAB, SHARON

---

JEZIOROWSKI, STEFANIE HANSMANN, MARTIN LEYENDECKER des AK Thieles, die während meiner Promotion anwesend waren, für die schöne gemeinsame Zeit bedanken.

Ich danke allen Studierenden die im Rahmen von Fortgeschrittenenpraktika, Forschungspraktika, Bachelor- und Masterthesen durch ihre Arbeitskraft einen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Außerdem möchte ich NIELS POSTULKA dafür danken, dass er die zahlreichen Treffen der ehemaligen Kommilitonen des Studiums organisiert und damit den Zusammenhalt und den Austausch aufrechterhalten hat. Ich danke ihm außerdem für die tolle gemeinsame Zeit während des kompletten Studiums.

Der größte Dank gilt meiner Familie, welche mich nicht nur für die Dauer meiner Promotion, sondern während des gesamten Studiums unterstützt hat. Ich möchte vor allem meinen Eltern danken, auf die ich mich immer verlassen kann. Sie haben mir immer Mut zugesprochen. Vielen Dank für eure Unterstützung. Ich danke meiner Frau für die gesamte Zeit die wir miteinander verbracht haben. Ich danke ihr für ihr Verständnis, wenn es im Labor mal wieder länger gedauert hat oder die Laune aufgrund missglückter Versuche im Keller war. Vielen Dank für die Aufmunterung innerhalb der letzten Jahre. Weiterhin bedanke ich mich für die umfangreiche Unterstützung vor allem in den stressigen Zeiten. Ich möchte außerdem meinem Sohn dafür danken, dass er mir mit seinem Lächeln die wohl größte Motivation geschenkt hat.

Zu aller Letzt möchte ich mich beim Fonds der chemischen Industrie für das Promotionsstipendium und die damit verbundene finanzielle Unterstützung bedanken. Hierdurch wurde ein Großteil der Forschung dieser Arbeit ermöglicht. Außerdem bedanke ich mich für das vom Fonds der chemischen Industrie organisierte Treffen der Stipendiaten, wodurch nicht nur der Austausch unter den Stipendiaten gefördert, sondern ebenso umfassende Einblicke in andere Forschungsbereiche ermöglicht wurden.

Vielen Dank!

---

## Inhaltsverzeichnis

---

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. .... Einleitung.....	1
2. .... Stand der Forschung.....	4
2.1. Flüssigkristalle.....	4
2.1.1. Nematische Mesophasen.....	5
2.1.2. Smektische Mesophasen .....	6
2.1.3. Cholesterische Mesophasen .....	6
2.2. Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle mittels NMR-Spektroskopie .....	7
2.2.1. Residuale dipolare Kopplungen.....	10
2.2.2. Quadrupolkopplung.....	13
2.2.3. Methoden zur Kopplungsextraktion .....	14
2.2.4. Das Prinzip der RDC basierten Strukturaufklärung.....	18
2.3. Alignment Medien .....	23
2.3.1. Anisotrop gequollene Polymergele .....	24
2.3.2. Lyotrope flüssigkristalline Phasen .....	26
2.4. Polypeptidsynthese .....	34
2.4.1. Regioselektive Veresterung von Glutaminsäure <b>10</b> .....	34
2.4.2. NCA-Synthese.....	36
2.4.3. Ringöffnende Polymerisation von N-Carboxyanhydriden .....	39
2.5. Click-Chemie .....	46
2.5.1. Click-Chemie an Polypeptiden .....	47
3. .... Aufgabenstellung.....	50
4. .... Ergebnisse und Diskussion.....	55
4.1. Untersuchungen zu Polyglutamaten mit chiralen Seitenketten.....	55
4.1.1. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -1 <i>R</i> -nopyl-L/D-glutamat (PRNL/DG) <b>29L/29D</b> .....	56
4.1.2. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -4-(2- <i>S</i> -methylbutyl)-oxybenzyl-L/D-glutamat (PSMBOBL/DG) <b>33L/33D</b> .....	73
4.1.3. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ - <i>S</i> -perillyl-L/D-glutamat (PSPL/DG) <b>34L/34D</b> .....	90



4.2.	Untersuchungen zu Polyglutamaten mit Dreifachbindungen in der Seitenkette .....	103
4.2.1.	Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -((4-propargyloxycarbonyl)-benzyl)-L-glutamat <b>28L</b> .....	104
4.2.2.	Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxybenzyl)-L-glutamat <b>27L</b> .....	107
5.....	Zusammenfassung und Ausblick .....	119
6.....	Experimentalteil .....	127
6.1.	Chemikalien .....	127
6.2.	CD-Messungen.....	127
6.3.	GPC-Messungen.....	128
6.4.	IR-Messungen .....	128
6.5.	MS-Messungen und Drehwert-Bestimmungen.....	129
6.6.	NMR-Messungen.....	129
6.7.	Kopplungsextraktion.....	130
6.8.	Synthesevorschriften.....	130
6.9.	Präparation anisotroper NMR-Proben .....	168
6.10.	RDC-Daten .....	169
6.11.	Strukturkoordinaten .....	182
7.....	Literaturverzeichnis .....	184
8.....	Abbildungsverzeichnis .....	194
9.....	Schemenverzeichnis.....	200
10. ..	Tabellenverzeichnis .....	201
11. ..	Erklärungen.....	203

---

## Abkürzungsverzeichnis

---

1D	eindimensional
2D	zweidimensional
5D	fünfdimensional
abs.	absolutiert
ADEQUATE	Adequate Sensitivity Double Quantum Spectroscopy
AG	Abgangsgruppe
ASAP	Acceleration by Sharing Adjacent Polarization
ATR	attenuated total reflection
b	breites Signal
bipy	2,2'-Bipyridin
BTA	Benzol-1,3,5-tricarboxamid
CD	Circulardichroismus
CLIP/CLAP	Clean In-Phase/Clean Anti-Phase
COD	1,5-Cyclooctadien
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DS	Deformationsschwingung
EtOH	Ethanol
GPC	Gelpermeationschromatographie
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	High performance liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
INADEQUATE	Incredible Natural Abundance Double Quantum Transfer Experiment
iPrOH	2-Propanol
IR	Infrarot
LLC	lyotrop flüssigkristallin
m	Multiplett

MeOH	Methanol
NCA	N-Carboxyanhydrid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effekt
ORD	Optische Rotationsdispersion
PBLA	Poly- $\gamma$ -benzyl-L/D-aspartat
PBLG	Poly- $\gamma$ -benzyl-L/D-glutamat
PBPMLG	Poly- $\gamma$ -p-biphenylmethyl-L-glutamat
PDI	Polydispersitätsindex
PELG	Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat
PPLA	Poly- $\gamma$ -phenethyl-L/D-aspartat
pm deta	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -Pentamethyldiethylentriamin
PPCBLG	Poly- $\gamma$ -((4-propargyloxycarbonyl)-benzyl)-L-glutamat
ppm	parts per million
PPOBLG	Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxybenzyl)-L-glutamat
PRNL/DG	Poly- $\gamma$ -1 <i>R</i> -nopyl-L/D-glutamat
ps	pseudo
PSMBLG	Poly- $\gamma$ - <i>S</i> -2-methylbutyl-L-glutamat
PSMBOBL/DG	Poly- $\gamma$ -4-(2- <i>S</i> -methylbutyl)-oxybenzyl-L/D-glutamat
PSPL/DG	Poly- $\gamma$ - <i>S</i> -perillyl-L/D-glutamate
RDC	dipolare Restkopplung
RMSD	Root mean square deviation
s	Singulett
SVD	Singular Value Decomposition
t	Triplett
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBA	Tributylamin
TCE	1,1,2,2-Tetrachlorethan
TFA	Trifluoressigsäure
tmeda	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TMG	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylguanidin
THF	Tetrahydrofuran
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
TUS	( <i>N,N'</i> -Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]thioharnstoff)

---

VS

Valenzschwingung



---

## 1. Einleitung

---

Die Natur begeistert die Wissenschaft durch unzählige Phänomene und Gegebenheiten. Eine besondere Eigenschaft, die häufig in der Natur zu finden ist, ist die Chiralität. Diese liegt bei zahlreichen makroskopischen Objekten vor, die in der Natur vertreten sind. Hierzu zählen beispielsweise die Häuser von Schnecken oder die Hände des Menschen. Chiralität liegt jedoch nicht nur bei makroskopischen Gebilden vor, sie ist fest in der Chemie verankert<sup>[1-3]</sup>.

LOUIS PASTEUR trug durch seine Untersuchungen an den Weinsäureisomeren im Jahre 1848 entscheidend zur heutigen Chemie bei<sup>[4,5]</sup>. Zur damaligen Zeit war nur die natürlich vorkommende rechtsdrehende (+)-Weinsäure und die racemische Form der Weinsäure bekannt. Pasteur untersuchte sowohl die Morphologie der (+)-Weinsäurekristalle, als auch die verschiedener Salze der (+)-Weinsäure und konnte deren Chiralität feststellen. Außerdem untersuchte er das Natriumammoniumsalz der racemischen Weinsäure und fand heraus, dass dieses als 1:1-Mischung zweier spiegelbildlicher Körper kristallisiert. Eine dieser kristallinen Strukturen war der des entsprechenden (+)-Weinsäuresalzes gleich. Durch die Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften der kristallinen Verbindungen, kam er letztlich zu dem Schluss, dass es sich bei der 1:1 Mischung um eine Mischung der entsprechenden Salze der (+)-Weinsäure und (-)-Weinsäure handelt. Auch wenn die tatsächlichen Strukturen der Verbindungen zur damaligen Zeit nicht bekannt waren, wurde durch die Entdeckung dieser Zusammenhänge ein Grundstein für das Tetraedermodell des Kohlenstoffs und für die heutige Stereochemie gelegt<sup>[4-7]</sup>.

Seit ihrer Entdeckung spielt die molekulare Chiralität eine große Rolle in der Chemie. Dies hängt vor Allem damit zusammen, dass die verschiedenen Stereoisomere einer Verbindung unterschiedliche Effekte auf biologische Systeme haben können. Auch dieser Zusammenhang wurde bereits von Pasteur festgestellt. Er fand heraus, dass es eine Enantioselektivität bei der Fermentation der Weinsäureenantiomere durch Mikroorganismen gibt<sup>[8-10]</sup>. Auch der menschliche Körper, dessen Proteine ausschließlich aus L-Aminosäuren aufgebaut sind, ist infolgedessen in der Lage unterschiedlich auf die Stereoisomere einer Verbindung zu reagieren. Eines der bekanntesten Beispiele hierfür ist das Thalidomid (Contergan®). Hierbei handelt es sich um ein vermeintliches Sedativum, welches in racemischer Form verabreicht wurde und zu Fehlbildungen bei Neugeborenen geführt hat. Nachfolgende Untersuchungen haben gezeigt, dass nur das (S)-Enantiomer teratogen wirkt, während das (R)-Enantiomer keine solcher Nebenwirkungen aufweist. Diese Erkenntnis war jedoch nicht zielführend, da darauffolgend festgestellt wurde, dass *in vivo* eine Racemisierung stattfindet<sup>[11-14]</sup>. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass die Untersuchung der Stereochemie eine außerordentlich

---

wichtige Rolle spielt und nicht nur aus akademischer Sicht, sondern ebenso für die Allgemeinheit von Interesse ist. Zahlreiche weitere Beispiele, bei denen Enantiomere unterschiedliche Effekte im menschlichen Körper bzw. in einem vergleichbaren Modellsystem hervorrufen, sind bekannt<sup>[15–19]</sup>.

Durch diese Auswirkungen der molekularen Chiralität ergibt sich eine Reihe an Herausforderungen in der Chemie. Verbindungen müssen in enantiomerenreiner Form synthetisiert werden oder durch geeignete Trennverfahren bzw. Racematspaltungen enantiomerenrein aufgereinigt werden, um spezifische Zielverbindungen zugänglich zu machen<sup>[20–23]</sup>. Neben den Herausforderungen im Rahmen der Synthese, ist es wichtig, die Stereochemie einer Verbindung untersuchen zu können. Hierbei sind insbesondere solche Methoden von Interesse, die die Untersuchung neuer und unbekannter Verbindungen ohne Referenz erlauben. Hierzu zählt die Einkristallstrukturanalyse, welche die Bestimmung der Absolutkonfiguration einer Verbindung ermöglicht. Allerdings ist dies eben nur realisierbar, wenn die Zielverbindung in ausreichender Güte kristallisiert werden kann<sup>[24]</sup>. Mit Hilfe von ORD- und CD-Spektroskopie können ebenfalls Absolutkonfigurationen bestimmt werden. Hierzu muss die Struktur der Analyten jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllen, wodurch eine allgemeine Anwendbarkeit nicht gegeben ist<sup>[25–28]</sup>. Vor kurzer Zeit hat eine weitere Methode, das sogenannte „coloumb explosion imaging“, Aufmerksamkeit erregt. Diese ermöglicht ebenfalls die Bestimmung der Absolutkonfiguration einer Verbindung. Dies ist bisher jedoch nur an organischen Verbindungen mit einer großen Anzahl an Heteroatomen bzw. an rigiden deuterierten Verbindungen gelungen und damit ebenfalls nicht universell möglich<sup>[29–35]</sup>. Neben den bereits erwähnten Nachteilen der Methoden, gibt es eine weitere Einschränkung. Das „coloumb explosion imaging“ findet in der Gasphase statt und die Einkristallstrukturanalyse im Feststoff, somit sind keine Daten über die Dynamik bzw. den Zustand in Lösungen zugänglich. Eine Methode, die solche Informationen liefert, ist die NMR-Spektroskopie. Mit ihrer Hilfe können neben Informationen zur Konstitution einer Verbindung auch Daten zur räumlichen Struktur, durch Nutzung der J-Kopplung oder des Nuclear Overhauser Effekts, gewonnen werden<sup>[36–40]</sup>. Residuale dipolare Kopplungen (RDCs), welche in den letzten Jahrzehnten populär geworden sind, liefern komplementäre Informationen<sup>[41,42]</sup>. Die Extraktion dieser anisotropen NMR-Parameter, welche in isotroper Lösung ausgemittelt werden, wird mit Hilfe sogenannter Alignment Medien ermöglicht. Sind diese Medien homochiral, ist über die Messung der RDCs (oder anderer orientierungsabhängiger NMR-Parameter) prinzipiell sogar die Enantiodifferenzierung der Analyten möglich<sup>[43,44]</sup>. Die Bestimmung einer Absolutkonfiguration ist bisher nicht gelungen, aber theoretisch durchaus denkbar<sup>[45]</sup>. Damit dies in Zukunft gelingt, müssen der

---

Orientierungsprozess und die Wechselwirkungen zwischen Alignment Medium und Analytmolekülen besser verstanden und damit vorhersagbar werden. Hierzu sind weitere Informationen über die strukturellen Einflüsse der Alignment Medien auf den Alignment Prozess unabdingbar und deshalb ein Ziel der vorliegenden Arbeit. Alignment Medien können beispielsweise auf Polypeptiden, welche lyotrope Flüssigkristalle mit organischen Lösungsmitteln ausbilden, basieren. Solche liegen auch den Untersuchungen in dieser Arbeit zu Grunde. Deshalb wird im Folgenden zunächst auf Flüssigkristalle und anschließend sowohl auf die Strukturaufklärung als auch auf die Polypeptidsynthese eingegangen.



---

## 2. Stand der Forschung

---

### 2.1. Flüssigkristalle

Der flüssigkristalline Zustand ist seit dem Jahre 1888 bekannt<sup>[46]</sup>. REINITZER beschrieb im Rahmen seiner Untersuchungen zum Cholesterylbenzoat das Auftreten zweier „Schmelzpunkte“. Er beobachtete, dass sich die zunächst feste Substanz im Laufe des Erhitzens ab 145,5 °C in eine trübe Schmelze umwandelte und erst ab einer Temperatur von 178,5 °C vollkommen klar wurde. Er konnte gleiches in Kombination mit einer Farbveränderung beim Abkühlen der Substanz beobachten. Zum damaligen Zeitpunkt konnte er zwar keine genaue Erklärung zu diesem Sachverhalt geben, leitete jedoch weitere Untersuchungen ein und legte damit den Grundstein für unzählige Forschungsgebiete<sup>[46]</sup>.

Der flüssigkristalline Zustand hat, wie der Name bereits vermuten lässt, sowohl Eigenschaften eines Kristalls als auch einer Flüssigkeit. Es liegt Fluidität und gleichzeitig eine gewisse Ordnung vor. Der flüssigkristalline Zustand zeigt zusätzlich Eigenschaften, die weder in Flüssigkeiten noch in Feststoffen zu finden sind, was das Material für verschiedenste Anwendungen attraktiv macht. Die in einem Flüssigkristall vorliegende Ordnung kann durch äußere Einflüsse, beispielsweise durch elektrische Felder, magnetische Felder oder durch die Einwirkung von Licht beeinflusst werden<sup>[47–49]</sup>.

Flüssigkristalle werden klassischer Weise in zwei Kategorien unterteilt. Hierbei handelt es sich um thermotrope und lyotrope Flüssigkristalle. Im Falle von thermotropen Flüssigkristallen wird der Phasenübergang in oder zwischen flüssigkristallinen Phasen (auch als Mesophasen bezeichnet) durch eine Temperaturänderung eines Reinstoffes (als Feststoff oder als isotrope Flüssigkeit vorliegend) erzielt. Lyotrope Flüssigkristalle entstehen hingegen konzentrationsabhängig. Die sogenannten Mesogene, welche die Ausbildung einer Mesophase bewirken, liegen hierbei also nicht in reiner Form, sondern in einem geeigneten Lösungsmittel vor, welches zur Ausbildung der Phase beiträgt. Als Mesogen werden Verbindungen bezeichnet, welche aufgrund ihrer Formanisotropie bzw. durch die Anisotropie ihrer abstoßenden und anziehenden Wechselwirkungen in der Lage sind, eine flüssigkristalline Phase auszubilden oder dies zu begünstigen. Das Mesogen kann dabei separat vorliegen oder aber Teil eines größeren Moleküls bzw. Polymers sein. Lyotrope Flüssigkristalle können zusätzlich zur Konzentrationsabhängigkeit, temperatur- und druckempfindlich sein. Des Weiteren soll an dieser Stelle erwähnt sein, dass es auch amphitrope Verbindungen gibt, welche thermotrope als auch lyotrope LC Phasen ausbilden können<sup>[50,51]</sup>.

---

Eine weitere Unterteilung der einzelnen Mesophasen erfolgt, wie in den folgenden Abschnitten dargelegt, in Abhängigkeit des in ihnen vorliegenden Ordnungsgrades, sowie der Form der Mesogene.

### 2.1.1. Nematische Mesophasen

Nematische Phasen zeichnen sich dadurch aus, dass in ihnen keinerlei Positionsfernordnung der Mesogene vorhanden ist. Die Mesogene weisen aber sehr wohl eine Orientierungsfernordnung auf. Sie richten sich im Mittel entlang einer Achse, dem sogenannten Direktor, dessen Richtung durch einen Einheitsvektor beschrieben wird, aus. Dieser Direktor liegt definitionsgemäß parallel zum Mittel der Hauptachsen der einzelnen Mesogene (siehe Abbildung 2.1). Die Lage der Hauptachse der Mesogene ist dabei von deren Form abhängig. Bei stäbchenförmigen, sogenannten kalamitischen Mesogenen, liegt die Hauptachse mit der Längsachse des Mesogens zusammen. Die Lage der Hauptachse ist bei scheibenförmigen Mesogenen, welche als diskotisch bezeichnet werden, durch die Senkrechte zur Scheibenebene gegeben<sup>[50,52,53]</sup>.

Die nematische Phase weist demzufolge eine eindimensionale Ordnung auf und ist damit die flüssigkristalline Phase mit der geringsten Ordnung. Unter dem Polarisationsmikroskop betrachtet, zeigen nematische Phasen eine charakteristische Schlierentextur, welche sich durch einen ineinanderlaufenden ungeordneten Wechsel zwischen helleren und dunkleren Regionen auszeichnet<sup>[48,52]</sup>.

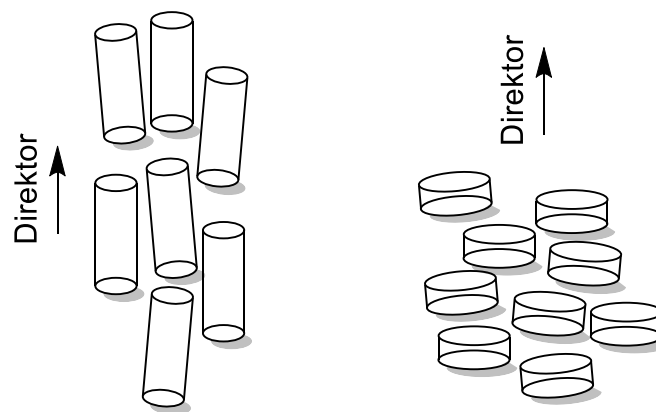


Abbildung 2.1: Anordnung und Ausrichtung kalamitischer und diskotischer Mesogene anhand des Direktors in nematischen Phasen. Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[53]</sup>.

### 2.1.2. Smektische Mesophasen

In smektischen Phasen liegt im Gegensatz zu nematischen Phasen eine zweidimensionale Ordnung vor und somit nicht nur Orientierungsfernordnung, sondern ebenso Positionsfernordnung. Die Orientierungsfernordnung wird, wie bei den nematischen Phasen, durch den Direktor angegeben. Die Positionsfernordnung äußert sich anhand der Ausbildung von Schichten. Die Molekülschwerpunkte liegen innerhalb dieser Schichten nebeneinander und sind damit nicht mehr statistisch verteilt. Es sind verschiedene smektische Phasen bekannt, die sich durch die Mesogenlage innerhalb dieser Schichten unterscheiden. Beispielsweise liegt bei der smektischen Phase A (SmA) ein Direktor vor, welcher parallel zur Schichtnormalen steht, während bei der smektischen Phase C (SmC) eine Kippung des Direktors relativ zur Schichtnormalen vorhanden ist (Abbildung 2.2). Die Buchstaben, die die einzelnen Phasen kennzeichnen, geben in alphabetischer Anordnung die Reihenfolge ihrer Entdeckung wieder<sup>[48,50]</sup>.

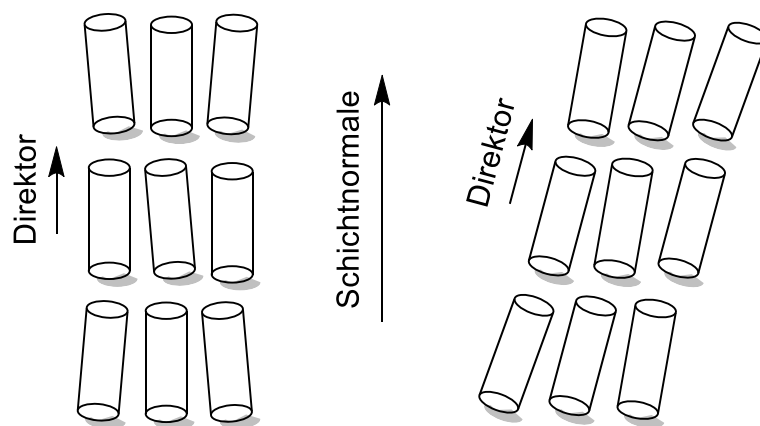


Abbildung 2.2: Anordnung der Mesogene in den smektischen Phasen SmA (links) und SmC (rechts). Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[50]</sup>.

### 2.1.3. Cholesterische Mesophasen

Die cholesterische Mesophase ist genau genommen eine nematische Phase mit alternierendem Direktor. Dieser rotiert dabei um eine zu ihm senkrecht stehende Achse, wodurch eine helikale makroskopische Überstruktur entsteht (Abbildung 2.3). Lokal, d.h. abgesehen von dieser Rotation, entspricht die cholesterische Phase einer nematischen. Cholesterische Phasen können entstehen, wenn es sich bei den Mesogenen um chirale Verbindungen mit Enantiomerenüberschuss handelt. Sie können aber auch durch Zusatz geringer Mengen chiraler Substanzen zu einer nematischen Phase, bestehend aus achiralen Mesogenen, erzeugt

werden. Die Ganghöhe (Pitch) der cholesterischen Phase wird durch eine  $360^\circ$ -Drehung des Direktors um die zu ihm senkrecht stehende Achse bestimmt<sup>[48–50]</sup>.

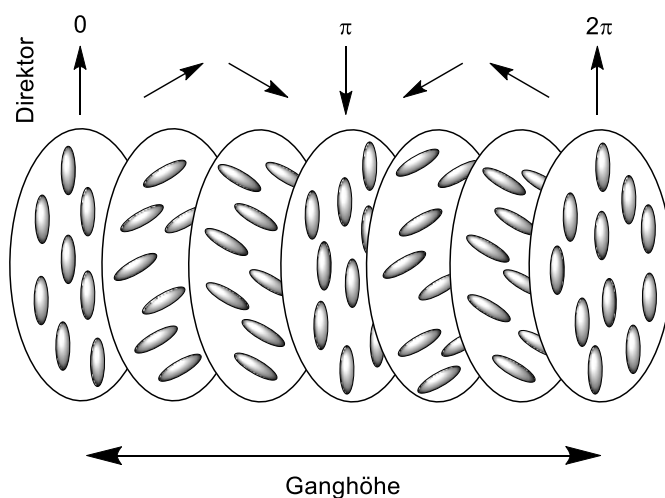


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung einer cholesterischen Mesophase. Die Ausrichtung des Direktors ist über den einzelnen Abschnitten dargestellt. Die Ganghöhe entspricht einer Drehung des Direktors um  $2\pi$ . Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[48,50]</sup>.

Die Erläuterungen über Flüssigkristalle in diesem Kapitel stellen lediglich einen Überblick dar, der zum Verständnis und zur Definition der wichtigsten und gängigsten Begrifflichkeiten flüssigkristalliner Phasen, welche im Rahmen dieser Arbeit eine Rolle spielen, beitragen soll. Es sind viele weitere Einzelheiten über flüssigkristalline Systeme bekannt, auf die an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen werden soll. Für ausgiebige Einblicke sei auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen.<sup>[49,50,52]</sup>

## 2.2. Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle mittels NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektroskopie ist seit ihrer Entdeckung im Jahre 1946 durch BLOCH *et al.* und PURCELL *et al.* zu einer der bedeutendsten analytischen Methoden in der Chemie geworden<sup>[54,55]</sup>. Die Entdeckung der Grundlagen wurde 1952 durch die Vergabe des Nobelpreises in Physik an BLOCH und PURCELL gewürdigt<sup>[56]</sup>. Die Wichtigkeit dieser Methode ist vor allem durch ihre Anwendungsbreite zu begründen, wodurch die NMR-Spektroskopie nicht nur in der Forschung, sondern ebenso für Routinemessungen von größtem Nutzen ist. Die folgenden Abhandlungen beschränken sich ausschließlich auf NMR-spektroskopische Methoden, welche zur Untersuchung und Strukturaufklärung von Molekülen in isotropen Lösungen oder anisotropen Medien Verwendung finden.

Die NMR-Spektroskopie liefert zahlreiche Informationen über die Konstitution organischer Verbindungen. Hierzu tragen neben den klassischen eindimensionalen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, welche Informationen über die relative Anzahl beitragender Kerne, die chemische Verschiebung und die skalare  $J$ -Kopplung liefern, auch andere 1D Experimente wie beispielsweise das DEPT<sup>[57]</sup>, welches Informationen zur Anzahl an H-Atomen in  $\text{CH}_x$ -Gruppen liefert, bei. Zusätzlicher Informationsgehalt wird durch 2D Methoden bereitgestellt, wobei sowohl homonukleare als auch heteronukleare Korrelationsexperimente von Nutzen sind. Zu den häufig verwendeten homonuklearen Korrelationsexperimenten zählen das COSY<sup>[58]</sup>, das TOCSY<sup>[59,60]</sup> und das (IN)ADEQUATE<sup>[61,62]</sup>. Gängige heteronukleare Korrelationsexperimente sind das HSQC<sup>[63]</sup> und das HMBC<sup>[64]</sup>. Durch die geschickte Kombination dieser Experimente sind zahlreiche Informationen über die Konstitution einer Verbindung zugänglich. Abbildung 2.4 veranschaulicht den Informationsgehalt, der durch das jeweilige Experiment erhalten werden kann.

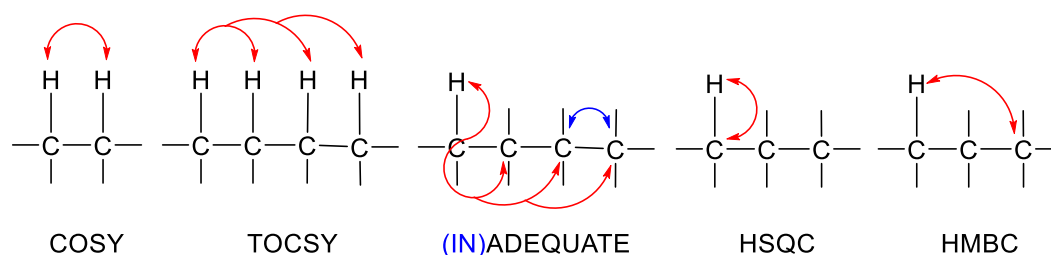


Abbildung 2.4: Beispiele an Korrelationsinformationen, welche durch die jeweiligen 2D Experimente erhalten werden können.

Neben den Informationen zur Konstitution organischer Verbindungen, spielen Informationen über räumliche Anordnungen eine wichtige Rolle. Solche können unter anderem mit Hilfe der Karplus-Beziehung über die  $^3J$ -Kopplung erhalten werden<sup>[36,65]</sup>. Die zugrunde liegende Gleichung 2.1 ist im Folgenden gegeben und gibt den Zusammenhang zwischen der Kopplungskonstanten  $^3J_{\text{HH}}$  und dem Torsionswinkel  $\theta$  wieder.

$$^3J_{\text{HH}} = A + B \cdot \cos(\theta) + C \cdot \cos^2(\theta) \quad \text{Gleichung 2.1}$$

Die in der Gleichung enthaltenen Parameter A, B, C sind von der molekülspezifischen Umgebung der koppelnden Protonen abhängig und somit nicht allgemein gegeben. Verschiedene Faktoren, wie beispielsweise die Elektronegativität der zu den koppelnden Kernen benachbarten Molekülfragmente, haben einen Einfluss auf die Parameter. In der

---

Literatur gibt es Variationen dieser grundlegenden Gleichung, welche diese Einflüsse für bestimmte Systeme zu einem gewissen Grad einbeziehen und damit die Parameter entsprechend beschreiben. Eine näherungsweise Abschätzung der Parameter kann durch Betrachtung vergleichbarer Modellsysteme erfolgen. Letztendlich ist die spezifische Bestimmung für ein gegebenes System unumgänglich. Eine weitere Schwierigkeit bei der Bestimmung des Torsionswinkels entsteht durch die Cosinus-Abhängigkeit, welche zur Folge hat, dass in der Regel vier verschiedene mathematische Lösungen für eine gegebene Kopplungskonstante in Frage kommen<sup>[37,66,67]</sup>.

Eine weitere Methode, welche in der Lage ist Winkelinformationen zu liefern, ist die kreuzkorrelierte Relaxation von Doppelquanten- und Nullquanten-Kohärenzen. Diese weniger gängige Methode beschränkt sich jedoch im Wesentlichen auf Anwendungen an <sup>13</sup>C- und <sup>15</sup>N-markierten Substanzen weshalb an dieser Stelle lediglich auf die entsprechende Literatur verwiesen werden soll<sup>[68–71]</sup>.

Des Weiteren sind räumliche Informationen über den NOE-Effekt zugänglich<sup>[38,40]</sup>. Dieser ist nicht auf die skalare Kopplung zwischen zwei Kernen angewiesen, sondern basiert auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen durch den Raum<sup>[40]</sup>. Mit Hilfe des NOE-Effekts können die Abstände zwischen benachbarten Protonen innerhalb eines gegebenen Systems bestimmt werden. Die NOE-Signalintensität ist dabei von der Kreuzrelaxationsrate abhängig, welche wiederum proportional zum Abstand zwischen den beiden koppelnden Kernen ist. Der Abstand  $r$  zwischen den Kernen geht dabei allerdings mit  $r^{-6}$  in die Kreuzrelaxationsrate ein, was die Bestimmung von Abständen in der Praxis auf ein Maximum von 5 Å einschränkt<sup>[72,73]</sup>. Bei der Bestimmung dieser Abstände muss wie bei allen anderen NMR-Parametern bedacht werden, dass die Signale aus dem zeitlichen Mittel über den Konformationsraum entstehen. Demnach geben die bestimmten Abstände ebenfalls das entsprechende Mittel wieder. Die Ermittlung der Abstände als auch deren Interpretation ist von zahlreichen Unbekannten abhängig (bspw. vom Referenzabstand oder der Geschwindigkeit der Molekülrotation bzw. Molekülfragmentrotation), welche eine geeignete Abschätzung erfordern<sup>[72,74]</sup>. Die ermittelten NOE-Abstände können zum direkten Vergleich und zur Bewertung plausibler Strukturen oder Konformationen verwendet werden. Weiterhin können diese als Distanzeinschränkungen dienen, welche nicht nur bei der Analyse kleiner Moleküle, sondern ebenso im Bereich makromolekularer Strukturen hilfreich sind. Beispielsweise können Konformationen von Biomakromolekülen anhand einer Vielzahl dieser Distanzeinschränkungen berechnet und bewertet werden<sup>[72,73]</sup>. Außerdem können die NOE basierten 2D Experimente NOESY<sup>[75–77]</sup> und ROESY<sup>[78,79]</sup> auch für rein qualitative Aussagen verwendet werden, wenn der genaue

Abstand nicht von Interesse ist bzw. nicht benötigt wird. Interaktionen zwischen Molekülen können ebenfalls anhand des NOEs untersucht werden, was beispielsweise für Bindungstaschen von Enzymen interessant ist<sup>[80]</sup>.

Auch wenn durch die zuvor genannten Methoden bereits einige Informationen über die räumliche Struktur eines Moleküls bereitstellen, stoßen diese oftmals an ihre Grenzen. Dies kann beispielsweise bei hochsubstituierten Strukturfragmenten, einer zu großen Entfernung zwischen Protonen, einer Mittelung der entsprechenden Parameter durch flexible Einheiten, oder bei mehreren plausiblen Strukturen, welche ähnliche Kopplungskonstanten oder Abstände hervorbringen, auftreten. Residuale dipolare Kopplungen, welche in den letzten Jahrzehnten Aufmerksamkeit erregt haben und in aktueller Forschung von Interesse sind, bieten eine weitere Quelle räumlicher Informationen und können in solchen Fällen aufgrund ihrer Komplementarität Abhilfe schaffen<sup>[81,82]</sup>.

### 2.2.1. Residuale dipolare Kopplungen

Bei der dipolaren Kopplung handelt es sich um eine Wechselwirkung durch den Raum. Die beiden wechselwirkenden Kerne müssen also nicht direkt strukturell verbunden sein. Dipol-Dipol-Wechselwirkungen können somit sowohl intramolekular als auch intermolekular stattfinden. Ein Kernspin  $j$  erzeugt ein magnetisches Feld in Richtung seines magnetischen Moments. Dieses lokale Magnetfeld wirkt sich auf einen räumlich benachbarten Kernspin  $k$  aus. Gleichzeitig wechselwirkt das Magnetfeld dieses zweiten Kernspins  $k$  mit dem ersten Kernspin  $j$ . Die beiden Kernspins beeinflussen sich demnach gegenseitig durch die von ihnen erzeugten Magnetfelder. Das Ausmaß dieser dipolaren Kopplung ist durch die dipolare Kopplungskonstante  $b_{jk}$  (Gleichung 2.2) gegeben<sup>[83]</sup>.

$$b_{jk} = -\frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\gamma_j \gamma_k \hbar}{r_{jk}^3} \quad \text{Gleichung 2.2}$$

Diese hängt neben den Naturkonstanten ( $\hbar$ ,  $\mu_0$ ) und gyromagnetischen Verhältnissen ( $\gamma_j$ ,  $\gamma_k$ ) vom Abstand ( $r_{jk}$ ) zwischen den beiden koppelnden Kernspins ab. Diese Eigenschaft ist interessant für die Strukturaufklärung, da sich durch die Kenntnis vieler räumlicher Abstände innerhalb eines Moleküls, dessen Struktur ergibt. Dieses Prinzip wird auch bei den bereits angesprochenen NOE- und ROE-Experimenten genutzt, die den Effekt der dipolaren Kopplung auf die Relaxation eines Spinsystems ausnutzen<sup>[83,84]</sup>.

Die in einem starken Magnetfeld experimentell beobachtbare dipolare Kopplung (Gleichung 2.3) beinhaltet nicht nur diese abstandsabhängige Kopplungskonstante, sondern außerdem einen winkelabhängigen Term.

$$D_{jk} = \frac{b_{jk}}{2\pi} \left\langle \frac{3\cos^2\theta_{jk}-1}{2} \right\rangle \quad \text{Gleichung 2.3}$$

Der Winkel, von dem die dipolare Kopplung abhängig ist, ist dabei der Winkel zwischen dem Vektor des äußeren Magnetfeldes und dem Richtungsvektor, der die beiden koppelnden Kerne miteinander verbindet (Abbildung 2.5). Die dipolare Kopplung ist damit sowohl vom Abstand der beiden koppelnden Kerne als auch von deren Orientierung bezüglich des äußeren Magnetfeldes abhängig<sup>[82–84]</sup>.

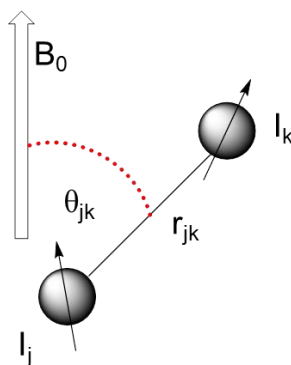


Abbildung 2.5: Die dipolare Kopplung zwischen zwei wechselwirkenden Kernen, ist zum einen durch deren Abstand und zum anderen durch den Winkel zwischen dem Richtungsvektor, der die beiden Kerne verbindet und dem Vektor des äußeren Magnetfeldes gegeben. Abbildung reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[82,85]</sup>.

Die beiden koppelnden Kerne j und k, die bisher im Rahmen der Erklärungen erwähnt wurden, sind keine isolierten Spins sondern Bestandteil einer Verbindung. In einer NMR-Probe liegt diese Verbindung als Teil eines Ensembles an Verbindungen, mit unterschiedlichen Orientierungen bezüglich des äußeren Magnetfeldes, vor. Dieser Zusammenhang ist äußerst wichtig und wird durch die eckigen Klammern in Gleichung 2.3 beschrieben, welche das zeitliche Mittel über alle Orientierungen innerhalb der Probe angeben. (Wird von hoher Flexibilität innerhalb der Verbindung ausgegangen, kann außerdem eine zeitliche Mittelung des Abstandes r einbezogen werden um den Konformerenraum abzudecken<sup>[82,86]</sup>.) In isotropen Proben treten alle möglichen Orientierungen eines Moleküls mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auf, was auf der freien Rotation der Moleküle beruht. Statistisch folgt daraus, dass die dipolare Kopplung in isotropen Proben zu Null gemittelt wird. Diese Tatsache



ist durch das folgende Integral (Gleichung 2.4) gegeben, wobei der Sinus-Term allen Orientierungen gleiche Wahrscheinlichkeit zuweist<sup>[83–85]</sup>.

$$\int_0^\pi \sin\theta_{jk} (3\cos^2\theta_{jk} - 1) d\theta_{jk} = 0 \quad \text{Gleichung 2.4}$$

Um den Informationsgehalt der dipolaren Kopplung dennoch in Lösung zugänglich zu machen, können sogenannte Alignment Medien, auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird, verwendet werden. Diese induzieren einen gewissen Grad an Ordnung (ein Alignment) innerhalb der Probe, sodass die Analytmoleküle im zeitlichen Mittel eine Vorzugsorientierung aufweisen. Durch diese Vorzugsorientierung werden die dipolaren Kopplungen nicht mehr vollständig ausgemittelt, wodurch ihr Beitrag in NMR-Spektren gelöster Verbindungen experimentell beobachtbar wird<sup>[42,82,84,86]</sup>. Das Maß an induzierter Ordnung ist hierbei entscheidend. Ist diese sehr stark ausgeprägt, können dipolare Kopplungen im kHz Bereich auftreten. Die resultierenden NMR-Spektren werden aufgrund der daraus folgenden Linienaufspaltungen zu kompliziert, was eine einfache und direkte Auswertung erheblich erschwert. Ist der Grad an induzierter Ordnung aber ausreichend gering (Ordnungsparameter  $S \approx 10^{-4}$ ) für das gelöste Molekül, liegt die Größenordnung der dipolaren Kopplung im Bereich der skalaren Kopplung. Ist dies der Fall, wird von der residualen dipolaren Kopplung (residual dipolar coupling, RDC) gesprochen. Ist diese kleiner als die skalare Kopplung, können weiterhin hochaufgelöste NMR-Spektren erhalten werden. Die residuale dipolare Kopplung  $D$  ergibt zusammen mit der skalaren Kopplung  $J$  gemäß Gleichung 2.5 die totale Kopplungskonstante  $T$ <sup>[42,82,84,86]</sup>.

$$J + 2D = T \quad \text{Gleichung 2.5}$$

Die totale Kopplungskonstante  $T$  kann aufgrund der ebenfalls geringen Größenordnung im Hz Bereich direkt aus der Linienaufspaltung (für Details siehe 2.2.3) einer orientierten Probe abgelesen werden. Ist die skalare Kopplungskonstante  $J$ , welche aus dem Spektrum einer isotropen Probe abgelesen werden kann, bekannt, kann die residuale dipolare Kopplung einfach über Gleichung 2.5 berechnet werden<sup>[42,86]</sup>.

Auch wenn sich die Größenordnung der residualen dipolaren Kopplung deutlich von der der dipolaren Kopplung unterscheidet, bleibt der Gehalt an Strukturinformationen erhalten. Residuale dipolare Kopplungen liefern somit sowohl Abstands- als auch Winkelinformationen. Weiterhin handelt es sich dabei um einen globalen Parameter (gleiche zeitliche Mittelung für

Strukturfragmente in Bezug zum äußeren Magnetfeld bei Abwesenheit von Flexibilität), der somit auch eine Verknüpfung von Strukturfragmenten erlaubt, zwischen denen keine direkte Wechselwirkung stattfindet. Diese Vorteile machen die RDCs zu einem hoch interessanten Parameter in der Strukturaufklärung<sup>[42,82]</sup>.

### 2.2.2. Quadrupolkopplung

Die Quadrupolkopplung ist ein weiterer anisotroper NMR-Parameter, welcher unter anderem als Indikator für das Vorliegen der bereits angesprochenen Vorzugsorientierung, genutzt werden kann. Die Quadrupolkopplung tritt bei Kernen mit einem Spin größer 1/2 auf, welche ein Quadrupolmoment besitzen. Dieses interagiert mit den elektrischen Feldgradienten, die aus den umliegenden Elektronenwolken resultieren. Diese Wechselwirkung findet hauptsächlich intramolekular statt. Die Quadrupolkopplung ist damit sowohl von Eigenschaften des spezifischen Kernels, als auch von den molekularen Gegebenheiten abhängig. Aufgrund der Symmetrie eines Moleküls kann beispielsweise ein sehr kleiner elektrischer Feldgradient resultieren, wodurch die Quadrupolkopplung, auch im Falle eines großen Quadrupolmoments, klein ausfällt<sup>[83]</sup>. Für diese Arbeit ist vor allem die Quadrupolkopplung des Deuteriums ( $I = 1$ ) interessant. Dieses hat ein kleines Quadrupolmoment und ermöglicht die Aufnahme hochaufgelöster NMR-Spektren, aus denen die Quadrupolaufspaltung anhand der Linienaufspaltung abgelesen werden kann. Im Falle des Deuteriums wird in der Regel angenommen, dass der elektrische Feldgradient axial symmetrisch ist und entlang der entsprechenden C-D Bindung liegt. Die Quadrupolaufspaltung ist unter Beachtung dieser Annahme durch Gleichung 2.6 gegeben.

$$\Delta v_Q = \frac{3e^2Q_Dq_{C-D}}{2h} \frac{\langle 3\cos^2\theta_{C-D}-1 \rangle}{2} \quad \text{Gleichung 2.6}$$

Die Quadrupolaufspaltung hängt damit vom elektrischen Quadrupolmoment des Deuteriums ( $eQ_D$ ), von der Komponenten des elektrischen Feldgradienten entlang der C-D-Bindung ( $eq_{C-D}$ ), von der Naturkonstanten  $h$  und vom zeitabhängigen Winkel zwischen dem C-D-Bindungsvektor und dem Vektor des äußeren Magnetfeldes ab (analog zu Abbildung 2.5). Aufgrund dieser Orientierungsabhängigkeit der C-D-Bindung bzw. des gesamten Moleküls ist es unter anderem möglich Enantiomere, welche durch chirale Alignment Medien unterschiedlich orientiert werden, anhand der Quadrupolaufspaltung einzelner Deuterium-Atome zu differenzieren. Hierzu müssen allerdings deuterierte Analyten vorliegen oder die Detektion von natürlich vorkommendem Deuterium ist von Nöten<sup>[87-90]</sup>. Neben solchen

Anwendungen, kann die Quadrupolaufspaltung unter anderem dazu genutzt werden, das Maß an vorliegender Orientierung, als auch Orientierungsänderungen in flüssigkristallinen Phasen zu beurteilen. Hierfür kann das Signal, des verwendeten deuterierten Lösungsmittels als Sonde genutzt werden. Dies ist überaus vorteilhaft und vereinfacht die experimentellen Voraussetzungen erheblich<sup>[91–94]</sup>.

### 2.2.3. Methoden zur Kopplungsextraktion

Wie bereits in Abschnitt 2.2.1 erwähnt, können die skalare Kopplungskonstante  $J$  und die totale Kopplungskonstante  $T$  direkt aus den jeweiligen Linienaufspaltungen in isotroper und anisotroper Phase abgelesen werden. Prinzipiell ist dies anhand von 1D NMR-Spektren möglich, wobei neben Signalüberlappungen auch Signalformen Probleme mit sich bringen. Im anisotropen Fall liegen zudem vergleichsweise breite Signale vor, was die Kopplungsextraktion erheblich erschwert. Um eine Vielzahl möglichst exakter Informationen zu gewährleisten, werden 2D Methoden zur Kopplungsextraktion herangezogen. Klassischer Weise werden vor allem  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über eine Bindung, deren Vorzeichen bekannt ist, für Strukturanalysen verwendet. Diese sind beispielsweise über HSQC-artige Methoden zugänglich, wobei die Kopplungskonstanten entweder in der direkten Dimension (F2) oder in der indirekten Dimension (F1) abgelesen werden können (Abbildung 2.6).

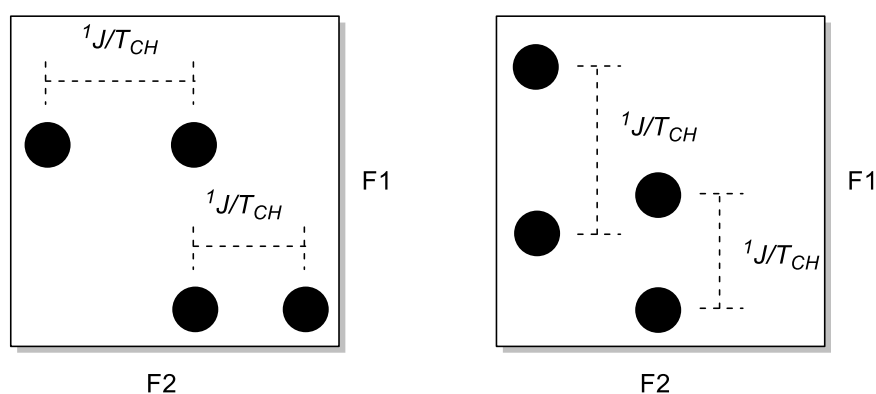


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der Signalaufspaltungen in F2 gekoppelten<sup>[95]</sup> (links) und in F1 gekoppelten<sup>[96,97]</sup> (rechts) NMR-Spektren.

F2 gekoppelte NMR-Spektren können über CLIP/CLAP-HSQC-Experimente gewonnen werden<sup>[95]</sup>. Diese bringen im Vergleich zu F1 gekoppelten NMR-Spektren den Vorteil einer besseren Auflösung bei vergleichbarer Messzeit mit sich. Liegen allerdings Signalüberlappungen in den F2 gekoppelten NMR-Spektren vor, kann durch die Verwendung F1 gekoppelter NMR-Spektren Abhilfe geschaffen werden<sup>[96,97]</sup>. Um der in diesem Falle

vorliegenden geringeren Auflösung bzw. längeren Messzeit entgegenzuwirken kann J-Skalierung oder „non-uniform sampling“ in Betracht gezogen werden<sup>[98]</sup>. Eine weitere Möglichkeit, welche im Falle von Signalüberlappungen Abhilfe schaffen kann, ist die IPAP-Methode<sup>[95,99]</sup>. Außerdem ist zu erwähnen, dass die Messzeit von F2 gekoppelten NMR-Spektren beispielsweise durch Verwendung einer CLIP-ASAP-HSQC Variante erheblich gesenkt werden kann, wodurch sogar routinemäßiger Einsatz ermöglicht werden sollte<sup>[100,101]</sup>. Neben den  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über eine Bindung, welche durch die bereits erwähnten Methoden zugänglich sind, können  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über mehrere Bindungen in die Strukturaufklärung einbezogen werden. Solche können über verschiedenste Methoden erhalten werden, welche häufig komplexere Aufspaltungsmuster zeigen und sowohl  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über mehrere Bindungen, als auch weitere Informationen wie beispielsweise  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über eine Bindung liefern<sup>[102–105]</sup>.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über mehrere Bindungen können vor allem interessant sein, wenn aufgrund der Molekülstruktur des Analyten nur wenige  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über eine Bindung zur Verfügung stehen. Die generelle Anzahl an  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über eine Bindung kann außerdem durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen, welche ein Problem in F2 gekoppelten NMR-Spektren darstellen, weiter reduziert werden. Diese können dazu führen, dass der linke und rechte Ast eines aufgespaltenen Signals eine komplexe asymmetrische Multiplettstruktur aufweisen, wodurch die Kopplungsextraktion erheblich erschwert wird. Dieses Problem tritt häufig im Falle diastereotoper Protonen auf, weshalb Kopplungen solcher Protonen häufig unzugänglich sind. Pure-shift Methoden, können Signalaufspaltungen aufgrund von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen eliminieren, was die Auswertung von Signalen vereinfacht bzw. ermöglicht<sup>[106–108]</sup>. Eine weitere Möglichkeit, welche zusätzliche Kopplungsinformationen liefert, ist die Messung von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -RDCs. Hierfür eignet sich unter anderem das PSYCHEDELIC Experiment bzw. dessen Varianten<sup>[109,110]</sup>. Hierbei werden ausgewählte Protonen selektiv refokussiert, wodurch letztlich eine selektive Kopplungsevolution erreicht wird. Infolge dessen sind im Spektrum nur Kopplungen zwischen dem selektiv refokussierten Proton und seinen Kopplungspartnern ersichtlich. Diese können bei der chemischen Verschiebung der Kopplungspartner (direkte Dimension), in der indirekten Dimension abgelesen werden. Die Signale weiterer Protonen, welche keine Kopplung mit dem selektiv refokussierten Proton zeigen, erscheinen ebenfalls im Spektrum, weisen aber keine Signalaufspaltung in der indirekten Dimension auf. In der direkten Dimension ist außerdem eine Unterdrückung der Signalaufspaltung („pure shift“) möglich. Hierdurch ist es möglich Signale in überlagerten Regionen des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums aufzulösen und damit die entsprechenden Protonen für die selektive Refokussierung zugänglich zu machen<sup>[109]</sup>. Eine Variante des PSYCHEDELICs bietet außerdem eine weitere

Möglichkeit Protonen überlagerter Signale für die selektive Refokussierung verfügbar zu machen. Hierbei ist ein TOCSY-Element vorgelagert, welches eine zusätzliche Vorselektion an Protonen erlaubt. Diese ermöglicht eine anschließende selektive Refokussierung dieser Protonen, auch wenn die entsprechenden Signale aus überlagerten Regionen des eigentlichen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums stammen<sup>[110]</sup>.

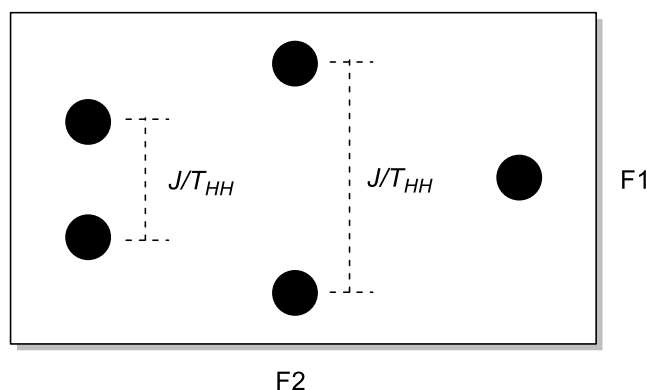


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung der Signalaufspaltungen in PSYCHEDELIC NMR-Spektren<sup>[109,110]</sup>. Signale von Protonen, die eine Kopplung zum selektiv refokussierten Proton aufweisen, zeigen eine Aufspaltung in F1 (links, Mitte), während Signale von Protonen die eine solche Kopplung nicht aufweisen, keine Aufspaltung in F1 zeigen (rechts).

Mit Hilfe der genannten Experimente ist zwar eine große Anzahl möglicher  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -RDCs zugänglich, allerdings sind die Vorzeichen dieser Kopplungen, im Gegensatz zu denen der  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über eine Bindung, unbekannt. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls zu erwähnen, dass dieses Problem auch bei  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RDCs über mehrere Bindungen auftritt. Die Bestimmung der Vorzeichen kann prinzipiell über eine Fitting-Prozedur, im Rahmen der Orientierungstensor basierten RDC Auswertung (siehe Abschnitt 2.2.4), erfolgen. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die ermittelten Vorzeichen zwar mathematisch sinnvoll sein mögen, aber dennoch physikalisch inkorrekt sein können<sup>[111]</sup>. Neben dieser Variante stehen verschiedene NMR-Experimente zur Verfügung, die unter anderem auch Informationen über die relativen Vorzeichen von Kopplungen liefern<sup>[104,105,112–118]</sup>. Im Falle der  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -RDCs ist dies beispielsweise über das P.E.HSQMBC Experiment möglich<sup>[117]</sup>. Hierbei werden ebenfalls einzelne Protonen selektiv refokussiert, wodurch letztlich Informationen über Kopplungsnetzwerke erhalten werden, welche das refokussierte Proton beinhalten. Diese Kopplungsnetzwerke sind jeweils aus mindestens drei Kernen aufgebaut. Sie beinhalten das refokussierte Proton und ein Kohlenstoffatom, welches eine Kopplung über mehrere Bindungen mit dem refokussierten Proton aufweist (Abbildung 2.8). Diese Kopplung

bestimmt zugleich die Position des betrachteten Kreuzsignals in den NMR-Spektren. Außerdem sind Protonen, welche an das besagte Kohlenstoffatom gebunden sind, in das Kopplungsnetzwerk involviert. Die Kopplung dieser Protonen mit dem Kohlenstoffatom bestimmt die Signalaufspaltung des Kreuzsignals in der indirekten Dimension. Diese kann außerdem über einen Skalierungsfaktor reguliert werden, wodurch Signalüberlappungen entgegengewirkt werden kann. In der direkten Dimension kann anhand dieser aufgespaltenen Kreuzsignale sowohl die Kopplung zwischen den Protonen, die an das Kohlenstoffatom gebunden sind, und dem refokussierten Proton, als auch deren Vorzeichen extrahiert werden. Die Vorzeichen der  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen werden bei dieser Methode relativ zu den Vorzeichen der  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Kopplungen über eine Bindung bestimmt und sind somit als absolut bestimmbar zu betrachten, da die Vorzeichen von  $^1J/T_{CH}$  bekannt sind<sup>[117]</sup>.

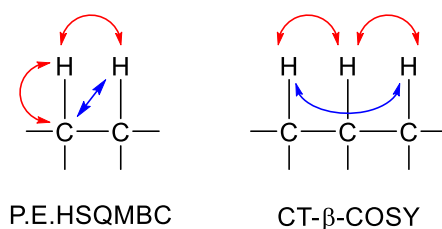


Abbildung 2.8: Beispiele an Vorzeicheninformationen, welche durch das P.E.HSQMBC und das CT-β-COSY erhalten werden können. Die roten Pfeile geben die Kopplungen an, deren Vorzeichen relativ zueinander bestimmt werden können, während die blauen Pfeile die dafür zu betrachtenden Kreuzpeaks angeben<sup>[117,119]</sup>.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Vorzeichen von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -RDCs ist durch das kürzlich publizierte CT-β-COSY gegeben<sup>[119]</sup>. Hierbei wird ebenfalls ein Proton selektiv angeregt, wodurch Kreuzsignale in der indirekten Dimension ausschließlich durch Kopplungen dieses Protons aufgespalten werden. Diese Aufspaltungen in der indirekten Dimension können zusätzlich durch einen Skalierungsfaktor reguliert werden. Die erhaltenen Kopplungsmuster resultieren aus einem Kopplungsnetzwerk dreier Protonen, welche alle eine Kopplung untereinander aufweisen. Eines dieser Protonen ist das selektiv angeregte. Das relative Vorzeichen der Kopplungen dieses Protons zu den beiden anderen, kann anhand des Kreuzsignals der beiden nicht selektiv angeregten Protonen bestimmt werden. Die Methode liefert somit relative Vorzeicheninformationen zweier  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen. Der Vorteil der Methode liegt vor allem darin, dass eine große Anzahl an Vorzeichen zugänglich ist und keine  $^{13}\text{C}$ -Kopplungen involviert sind, wodurch mögliche Sensitivitätsprobleme umgangen werden. Nachteilig ist jedoch, die im Vergleich zu  $^{13}\text{C}$  mäßige spektrale Dispersion, wodurch Signalüberlappungen ein größeres Problem darstellen.

---

Letztendlich stehen dem Anwender in der heutigen Zeit zahlreiche Methoden zur Verfügung, welche Informationen zu verschiedenen Kopplungen innerhalb des gegebenen Systems liefern. Jede dieser Methoden hat ihre Grenzen und gewisse Vorteile. Die Auswahl muss entsprechend an das gegebene System angepasst werden. Durch eine geschickte Kombination verschiedener Methoden können häufig genügend Kopplungen (inklusive deren Vorzeichen) erhalten werden, um eine große Anzahl an organischen Verbindungen im Rahmen der RDC basierten Strukturaufklärung untersuchen zu können.

#### 2.2.4. Das Prinzip der RDC basierten Strukturaufklärung

Die extrahierten RDCs können direkt zur Strukturaufklärung verwendet werden. Beispielsweise ist die Unterscheidung von äquatorialen und axialen Protonen in einem 6-Ring in Sesselkonformation möglich, was die Bestimmung relativer Konfigurationen erlaubt. Grundlage hierzu ist die Winkelabhängigkeit der RDCs, welche dazu führt, dass die axialen Protonen sehr ähnliche RDCs liefern, während die äquatorialen zu verschiedenen Werten führen<sup>[120,121]</sup>.

Die hauptsächliche und verbreitetste Auswertung der RDCs basiert jedoch auf dem sogenannten Orientierungstensor  $S$  bzw. auf dem Alignmenttensor  $A$ . Die dazu grundlegenden mathematischen Zusammenhänge wurden bereits in den 1960er Jahren durch SAUPE erschlossen<sup>[122]</sup>. Im Nachfolgenden wurden weitere Artikel veröffentlicht, die sich ebenfalls mit entsprechenden Zusammenhängen beschäftigen<sup>[123–125]</sup>. Hierbei ist besonders der didaktisch sehr gut gelungene Übersichtsartikel von KRAMER *et al.* hervorzuheben, welcher die entsprechenden Herleitungen ausführlich über den Wahrscheinlichkeitstensor  $P$  erklärt<sup>[85]</sup>. Die entsprechenden Zusammenhänge sollen im Folgenden lediglich zusammengefasst werden. Hierbei ist zu beachten, dass zwischen starren und flexiblen Molekülen unterschieden werden muss. Im Falle von starren Molekülen sind beispielsweise die intramolekularen Abstände definiert, während diese bei flexiblen Molekülen ebenfalls zeitabhängig variieren. Die Zusammenhänge werden dementsprechend komplizierter, wenn flexible Moleküle betrachtet werden. Die folgenden Abhandlungen beschränken sich auf starre Moleküle. Für Überlegungen zu flexiblen Molekülen sei auf die Literatur verwiesen<sup>[126,127]</sup>.

Wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben wurde, rotiert ein Molekül in Bezug auf das äußere Magnetfeld  $B_0$ . Damit ist die Ausrichtung des Moleküls in einem laborfesten Koordinatensystem, dessen Z-Achse parallel zum Vektor des Magnetfeldes gelegt wird, zeitabhängig.

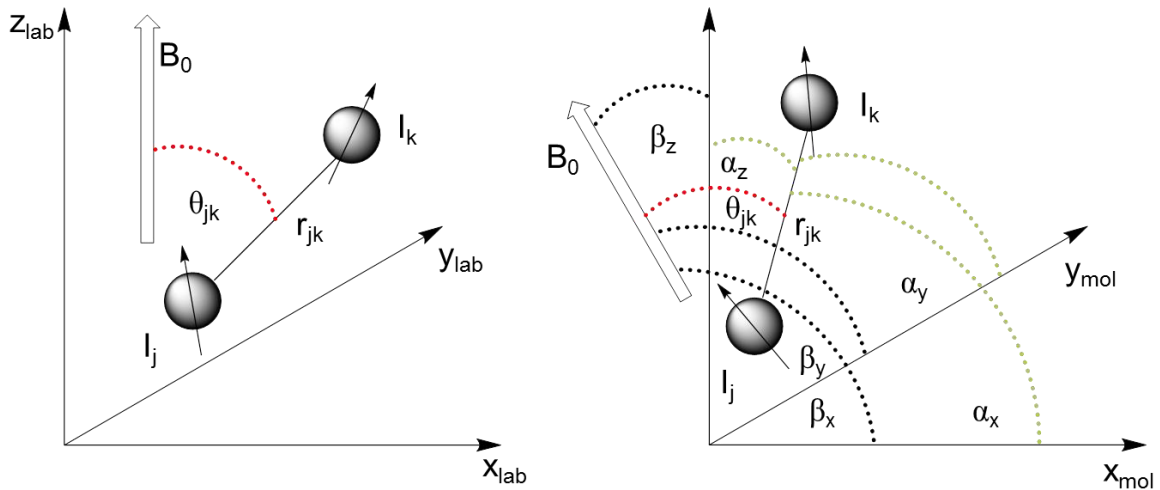


Abbildung 2.9: Laborfestes Koordinatensystem (links) mit Magnetfeldvektorlage parallel zur Z-Achse, indem die Orientierung des Moleküls zeitabhängig ist. Molekülfestes Koordinatensystem (rechts) mit definierter Lage des Moleküls und zeitabhängiger Orientierung des Magnetfeldvektors. Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[82,85,128]</sup>.

Wird aber ein molekülfestes Koordinatensystem definiert, in welchem die Anordnung der einzelnen Atome der Verbindung räumlich bestimmt ist, geht die Zeitabhängigkeit auf den Magnetfeldvektor über. Hierdurch kann das System über einen Tensor, welcher die zeitabhängige Orientierung des Magnetfeldvektors beschreibt und eine Matrix, die die Lage aller Atome des Moleküls im molekülfesten Koordinatensystem definiert, beschrieben werden. In der Literatur werden dazu verschiedene Tensoren ( $A$ ,  $S$ ,  $P$ ) verwendet. Diese stehen in Beziehung zu einander, was deren Umrechnung (Gleichung 2.7 und Gleichung 2.8) ermöglicht<sup>[82,85,122]</sup>.

$$A = P - \frac{1}{3} \mathbf{1} \quad \text{Gleichung 2.7}$$

$$S = \frac{3}{2} A \quad \text{Gleichung 2.8}$$

Die wohl anschaulichste Version ist der Wahrscheinlichkeitstensor  $P$ , der die Wahrscheinlichkeiten wiedergibt, den Magnetfeldvektor in der jeweiligen Raumrichtung zu finden. In einer isotropen Flüssigkeit hat dieser deshalb die räumliche Gestalt einer Kugel, da alle Raumrichtungen die gleiche Wahrscheinlichkeit aufweisen. In der Regel wird der Wahrscheinlichkeitstensor  $P$  allerdings nicht zur Beschreibung von RDCs verwendet. Hierzu dient beispielsweise der Orientierungstensor (auch Saupe Tensor genannt)  $S$ . Unter Verwendung dieses Tensors ergibt sich für die RDCs folgender Zusammenhang<sup>[82,85,122]</sup>:



$$D_{jk} = \frac{b_{jk}}{2\pi} \sum_{a,b} S_{ab} \cos \alpha_a \cos \alpha_b \quad \text{Gleichung 2.9}$$

Während die Winkel  $\alpha$  durch die Wahl des molekülfesten Koordinatensystems gegeben sind, werden die unbekannten Winkel  $\beta$ , zur Beschreibung der zeitlich gemittelten Orientierung des Magnetfeldvektors, als Tensorelemente  $S_{ab}$  in Gleichung 2.9 zusammengefasst. Das jeweilige Tensorelement  $S_{ab}$  ist gegeben durch Gleichung 2.10. Dabei ist  $\delta_{ab}$  das Kronecker-Symbol und  $a, b$  sind Elemente von  $\{x, y, z\}$ <sup>[82,128,129]</sup>.

$$S_{ab} = \frac{3}{2} \langle \cos \beta_a \cos \beta_b \rangle - \frac{1}{2} \delta_{ab} \quad \text{Gleichung 2.10}$$

Über Gleichung 2.9 kann ein lineares Gleichungssystem (Gleichung 2.11) erhalten werden, welches die einzelnen Tensorelemente enthält<sup>[82,128,129]</sup>.

$$\begin{pmatrix} \frac{b_{jk}}{2\pi} & 0 & \dots \\ 0 & \frac{b_{lm}}{2\pi} & \dots \end{pmatrix} C \begin{pmatrix} S_{zz} \\ S_{xx} - S_{yy} \\ S_{xy} \\ S_{xz} \\ S_{yz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_{jk} \\ D_{lm} \\ \dots \end{pmatrix} \quad \text{Gleichung 2.11}$$

mit 
$$C = \begin{pmatrix} \frac{3\cos^2\alpha_z^{jk}}{2} & \frac{\cos^2\alpha_x^{jk} - \cos^2\alpha_y^{jk}}{2} & 2\cos\alpha_x^{jk}\cos\alpha_y^{jk} & 2\cos\alpha_x^{jk}\cos\alpha_z^{jk} & 2\cos\alpha_y^{jk}\cos\alpha_z^{jk} \\ \frac{3\cos^2\alpha_z^{lm}}{2} & \frac{\cos^2\alpha_x^{lm} - \cos^2\alpha_y^{lm}}{2} & 2\cos\alpha_x^{lm}\cos\alpha_y^{lm} & 2\cos\alpha_x^{lm}\cos\alpha_z^{lm} & 2\cos\alpha_y^{lm}\cos\alpha_z^{lm} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}$$

Die Eigenschaften des Orientierungstensor  $S$  sind dabei entscheidend. Es handelt sich um einen spurlosen symmetrischen Tensor zweiten Ranges (3x3). Somit beinhaltet dieser nur fünf voneinander unabhängige Tensorelemente, welche für dessen Bestimmung ausreichen<sup>[82,128]</sup>.

Strukturinformationen können in der Regel allerdings nur dann mit Hilfe des Orientierungstensors erhalten werden, wenn mindestens sechs RDCs in die Berechnung der Tensorelemente einfließen. In diesem Fall liegt ein überbestimmtes lineares Gleichungssystem vor, welches mit Hilfe einer Singulärwertzerlegung (SVD) zu einer „best fit solution“ führt<sup>[82,128]</sup>.

Der genaue Ablauf dieser auf dem Orientierungstensor  $S$  basierten RDC-Auswertung ist in Abbildung 2.10 schematisch dargestellt.

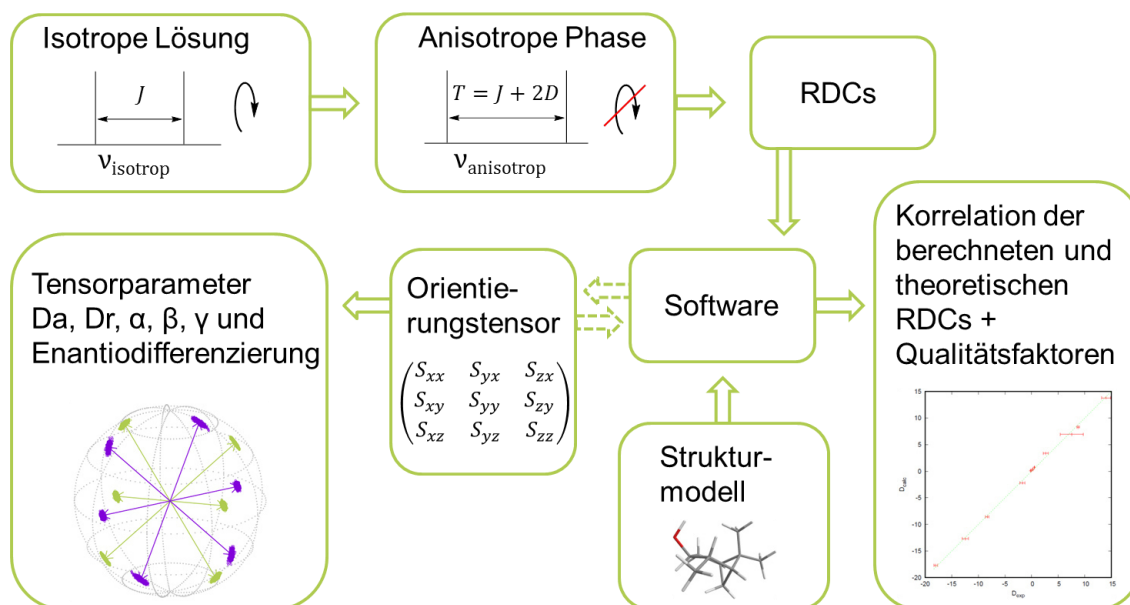


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung der RDC basierten Strukturanalyse mittels Orientierungstensor. Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[42]</sup>.

Zunächst werden die jeweiligen Kopplungskonstanten  $J$  und  $T$  bestimmt, mit deren Hilfe die RDCs berechnet werden können (siehe Abschnitt 2.2.1 und 2.2.3). Neben den RDCs wird ein Strukturmodell benötigt, durch das die räumlichen Strukturinformationen im molekülfesten Koordinatensystem definiert sind. Dies mag an dieser Stelle etwas irreführend sein, da schließlich eine Strukturanalyse durchgeführt werden soll. Letztlich dient die Methode aber vor allem dazu gravierendere Probleme zu lösen, wie beispielsweise die Bestimmung relativer Konfigurationen<sup>[81]</sup>. Hierbei liegt eine definierte Anzahl an Strukturen vor zwischen denen zu entscheiden ist. Mit dem Strukturmodell kann über die RDCs und unter Verwendung einer geeigneten Software<sup>[128,130–132]</sup>, der Orientierungstensor  $S$  bzw. ein Analogon  $(A, P)$  über SVD bestimmt werden. Anschließend können die Eigenwerte und Eigenvektoren des Orientierungstensors bestimmt werden. Hierüber können unter anderem die Eulerwinkel  $(\alpha, \beta, \gamma)$ , welche die Lage des Koordinatensystems des Tensors relativ zum laborfesten Koordinatensystem beschreiben, berechnet werden. Außerdem sind die Parameter  $D_a$  und  $D_r$  zugänglich, welche eine Bewertung der Größe und der Asymmetrie des Tensors erlauben<sup>[42,128]</sup>.

Die Eulerwinkel und Eigenvektoren des Tensors werden unter anderem verwendet, wenn die enantiodifferenzierenden Eigenschaften von chiralen Alignment Medien betrachtet werden. Während die erhaltenen Sets an Eulerwinkeln hierbei zum direkten Vergleich dienen, ist es gängig die Eigenvektoren graphisch darzustellen, wodurch eine visuelle Bewertung des gegebenen Systems ermöglicht wird. Für die graphische Darstellung können die

Eigenvektoren beispielsweise in einer Sphäre (siehe Abbildung 2.10) dargestellt werden. Wird dies für zwei Enantiomere getan, so wird der Unterschied ihrer Orientierungen anhand des Plots deutlich. Häufig wird zusätzlich eine Fehleranalyse einbezogen, sodass der Informationsgehalt der graphischen Darstellung weiter steigt. Die Datenpunktverteilungen, welche dann auf der Fläche der Sphäre dargestellt werden, sind Maß für die Unsicherheit der Bestimmung der einzelnen Eigenvektoren <sup>[44,129,133]</sup>.

Neben diesen Parametern dient vor allem der generalisierte Winkel  $\beta$  zur Beschreibung der Enantiodifferenzierung eines Systems. Hierbei handelt es sich um den „verallgemeinerten“ Winkel zwischen zwei Orientierungstensoren. Der Cosinus des  $\beta$ -Winkels ist durch das normierte Skalarprodukt zwischen zwei Orientierungstensoren (Gleichung 2.12) gegeben.

$$\cos \beta = \frac{\langle S^{(1)} | S^{(2)} \rangle}{|S^{(1)}| |S^{(2)}|} = \frac{\sum_{a,b} S_{ab}^{(1)} S_{ab}^{(2)}}{\sqrt{\sum_{a,b} S_{ab}^{(1)2}} \sqrt{\sum_{a,b} S_{ab}^{(2)2}}} \quad \text{Gleichung 2.12}$$

Ein Winkel von  $90^\circ$  (Skalarprodukt = 0) bedeutet, dass die Tensoren senkrecht zueinanderstehen und damit maximal unterschiedliche Orientierungen vorliegen, während ein Winkel von  $0^\circ$  (Skalarprodukt = 1) einer parallelen Ausrichtung und identischen Orientierungen entspricht. Die Verwendung des  $\beta$ -Winkels zum Vergleich von Tensoren hat den Vorteil, dass hierbei nicht nur die Orientierungen der Tensoren in die Betrachtung einfließen, sondern ebenso deren Form <sup>[85,134]</sup>.

Weiterhin kann über den gegebenen Tensor auf theoretische RDCs zurückgerechnet werden. Diese können anschließend mit den experimentell erhaltenen RDCs verglichen werden, was als interne Überprüfung des gegebenen Systems verwendet werden kann. Beispielsweise können Tensoren zweier plausibler Strukturvorschläge berechnet und anschließend zur Bestimmung der theoretisch erwarteten RDCs verwendet werden. Über den jeweiligen Vergleich zwischen theoretischen und experimentellen RDCs kann anschließend der wahrscheinlich korrekte Strukturvorschlag ermittelt werden, da bei diesem eine bessere Relation zwischen experimentellen und theoretischen RDCs vorliegt. Zur Bewertung der Relation können verschiedene Qualitätsfaktoren ( $Q^{[135]}$ ,  $Q\text{-Da}^{[130]}$ ,  $q\text{-Baltzar}^{[136]}$ ), oder die „root mean square deviation“ (RMSD) herangezogen werden. Außerdem können diese Qualitätsfaktoren als Analogon zum Faktor R, welcher im Rahmen von Einkristallstrukturanalysen verwendet wird, verstanden werden <sup>[135]</sup>. Es muss beachtet werden, dass der Strukturvorschlag mit der besseren Relation nicht zwangsläufig der realen Struktur entspricht. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die reale Struktur nicht unter den

---

vorgeschlagenen Modellstrukturen war. Deshalb ist strengstens drauf zu achten, dass alle theoretisch möglichen Strukturen in die Analyse einbezogen werden<sup>[137]</sup>.

Mittlerweile sind zahlreiche Fälle bekannt, in denen die Verwendung der Tensor basierten RDC Analyse für die organische Strukturaufklärung hilfreich war. Für detaillierte Informationen sei an dieser Stelle auf entsprechende Literaturbeispiele verwiesen<sup>[81,136,138–141]</sup>. Es ist außerdem zu erwähnen, dass die RDC basierte Strukturanalyse in Kombination mit weiteren Methoden bereits zur Bestimmung absoluter Konfigurationen beigetragen hat<sup>[142]</sup>. Die Bestimmung einer solchen, ausschließlich basierend auf dem RDC-Ansatz, ist jedoch bisher nicht gelungen. Dies ist dennoch theoretisch möglich, wobei hierfür Vorhersagen über den Orientierungsprozess getroffen werden müssten<sup>[45]</sup>. Die Untersuchung entsprechender Orientierungsmedien (Alignment Medien) ist deshalb von großem Interesse.

### 2.3. Alignment Medien

Das grundlegende Prinzip des schwachen Alignments und der damit verbundene Gewinn an Informationen (siehe Abschnitt 2.2.1) wurde bereits im Jahre 1995 durch die Gruppe um PRESTEGARD<sup>[143]</sup> für RDC basierte Strukturuntersuchungen genutzt. Dabei basierte das Alignment auf der Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität des verwendeten Myoglobins. Das Alignment wurde also durch das Analytmolekül selbst in Kombination mit dem magnetischen Feld hervorgerufen, was die generelle Nutzung entsprechend einschränkt (Abhängigkeit von der magnetischen Suszeptibilität des Analyten)<sup>[143]</sup>.

Alignment Medien oder auch Orientierungsmedien setzten genau bei diesem Problem an. Sie dienen dazu eine gewisse Vorzugsorientierung der Analytmoleküle zu induzieren, welche in das Medium eingebracht werden, wodurch eine allgemeine Zugänglichkeit anisotroper NMR-Parameter gelöster Substanzen gegeben ist. Das Maß der Orientierung ist dabei entscheidend. Ist die Orientierung zu stark, wie in typischen thermotropen LLCs, werden die NMR-Spektren aufgrund der großen resultierenden dipolaren Kopplungen (Größenordnung: kHz) unübersichtlich, was deren Auswertung erheblich erschwert bzw. ohne Simulation nicht auswertbar macht<sup>[41,84,86,144–146]</sup>. Im Jahre 1997 wurde das Konzept der schwach orientierenden Alignment Medien zum Erhalt von Strukturinformationen über RDCs (Größenordnung: Hz) durch TJANDRA und BAX<sup>[147]</sup> eingeführt. Diese nutzten das Konzept zur Strukturaufklärung an einem Biomolekül, auf welche sich die Anwendung von Alignment Medien auch in den darauffolgenden Jahren konzentrierte. Daher basierten die meisten zur damaligen Zeit bekannten Alignment Medien, welche die benötigte schwache Orientierung

---

hervorriefen, auf Wasser als Lösungsmittel. Für einen Überblick wasserbasierender Alignment Medien sei auf die Literatur<sup>[148–150]</sup> verwiesen.

Für Anwendungen in der Strukturanalyse „kleiner“ organischer Moleküle, welche in der Regel keine Löslichkeit in Wasser zeigen, sind Medien nötig die auf organischen Lösungsmitteln basieren und eine entsprechend geringe Orientierung induzieren. Das erste bekannte Medium dieser Art war Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat **1L** (PBLG) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bzw.  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ <sup>[151,152]</sup>. Heute sind weitere solcher Medien bekannt, welche sich im Wesentlichen in anisotrop gequollene Polymergele und lyotrope flüssigkristalline Phasen unterteilen lassen. Auf diese wird im Folgenden eingegangen.

### 2.3.1. Anisotrop gequollene Polymergele

Die Verwendung von Polymergelen in Kombination mit organischen Lösungsmitteln zur Erzeugung eines Alignments wurde bereits 1981 durch DELOCHE und SAMULSKI<sup>[153]</sup> bekannt. Diese untersuchten die Quadrupolaufspaltung verschiedener deuterierter Substanzen in gestrecktem Polyisopren. Das Ziel der Arbeiten war allerdings zunächst die Untersuchung des Polymergels. Das gelöste Molekül spielte die Rolle des Reporters.

Die Verwendung eines mit organischen Lösungsmitteln kompatiblen Gels, zur RDC-basierten Strukturaufklärung, wurde allerdings erst im Jahr 2004 von LUY *et al.*<sup>[154]</sup> eingeführt. Die benötigte und letztlich vorliegende Anisotropie wird dabei im Rahmen des Quellvorgangs (Abbildung 2.11) erzeugt. Ein Polymerstäbchen, dessen Durchmesser etwas kleiner ist als der eines NMR-Röhrchens, wird in einem solchen vorgelegt. Anschließend erfolgt die Zugabe eines geeigneten Lösungsmittels, wodurch der Quellvorgang des Polymerstäbchens einsetzt. Die Quellung erfolgt zunächst isotrop und damit gleichförmig in alle Richtungen. Dieser isotrope Quellvorgang ist beendet, sobald die Wand des NMR-Röhrchens erreicht ist. Von nun an erfolgt die Quellung nur noch in Richtung der Längsachse des Röhrchens, wodurch letztlich die gewünschte Anisotropie resultiert, welche die Vorzugsorientierung des Analyten mit sich bringt. Dies funktioniert dementsprechend nur dann, wenn der Durchmesser eines frei gequollenen Polymerstäbchens größer wäre als der Innendurchmesser des NMR-Röhrchens<sup>[154–156]</sup>.

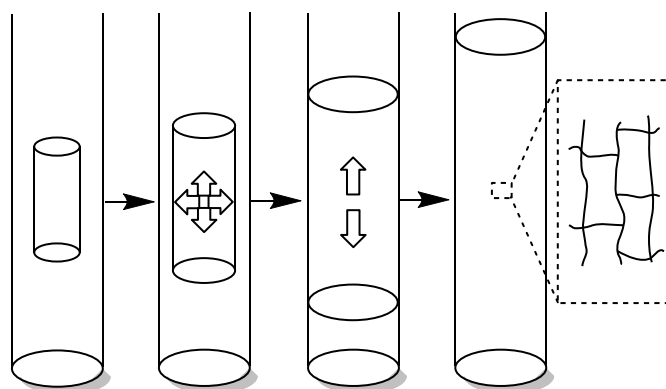


Abbildung 2.11: Prinzipieller Ablauf des Quellvorgangs eines Polymergels, welcher letztlich die gewünschte Anisotropie hervorbringt.

Der Durchmesser des Polymerstäbchens bietet gleichzeitig eine Stellschraube zur Variation des Ausmaßes an Orientierung. Dieses kann außerdem durch den Vernetzungsgrad der verwendeten Polymere variiert werden<sup>[154–156]</sup>. Neben der Kontrolle über diese Eigenschaften des Systems, kann die Einstellung auch über einen Streckapparat bzw. durch Stauchung erfolgen<sup>[157–160]</sup>. Es sei außerdem erwähnt, dass es neben der bereits beschriebenen klassischen Quellungsmethode, auch Abwandlungen gibt. Beispielsweise die Einschließungsmethode bei der mit Hilfe eines Shigemi-Kolbens ein radiales Quellen erzwungen wird. Hierdurch wird eine bessere Reproduzierbarkeit des induzierten Alignments erhalten<sup>[161]</sup>.

Unter anderem können Polystyrol<sup>[154]</sup>, Polyacrylnitril<sup>[155]</sup>, Polydimethylsiloxan<sup>[139,162]</sup>, Polymethylmethacrylat<sup>[156]</sup>, Poly(2-hydroxyethylmethacrylat)<sup>[160]</sup> und Poly(di(ethylenglykol)methylethermethacrylat)<sup>[163]</sup> basierend auf dem Konzept der Gele als Alignment Medien verwendet werden. Ist Enantiodifferenzierung von Interesse, sind diese Gele jedoch eine schlechte Wahl, da sie achiral sind. Generell sind bisher nur wenige chirale Gele bekannt, die dieses Feature bieten. Hierzu zählt kovalent quervernetztes e-Gelatine<sup>[164]</sup>, ein Polyacrylamid Gel mit chiralen Seitenketten<sup>[161]</sup>, als auch ein Copolymer zweier Acetylene, welches über Polystyrolstränge quervernetzt ist<sup>[165]</sup>. Ein weiteres chirales Gel basiert auf der Quervernetzung helikalchiraler Polypeptidstränge des PBLGs **1L**, welches aufgrund seiner Nutzung im Rahmen lyotrop flüssigkristalliner Phasen bekannt ist<sup>[166]</sup>. Weiterhin ist zu beachten, dass bei Gelen lange Equilibraions- und Diffusionszeiten zum Einbringen des Analyten von Nöten sind. Diese Prozesse können Tage, bis Wochen in Anspruch nehmen, sie entfallen jedoch bei lyotrop flüssigkristallinen Phasen<sup>[154,155,166]</sup>.

### 2.3.2. Lyotrope flüssigkristalline Phasen

Die Verwendung von lyotropen flüssigkristallinen Phasen, basierend auf organischen Lösungsmitteln, als Alignment Medien, geht auf Arbeiten der Gruppe um COURTIEU<sup>[151,152]</sup> zurück. Die Gruppe um COURTIEU verwendete PBLG **1L** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bzw. CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, welches sich durch seine Homochiralität auszeichnet und begann den Effekt dieser Chiralität auf das Alignment von Enantiomeren zu untersuchen. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten sie zeigen, dass verschiedene Orientierungstensoren für ein Paar an Enantiomeren gefunden werden<sup>[151,152]</sup>. Kurze Zeit später konnte Enantiodifferenzierung an chiralen Alkanen gezeigt werden, welche bis dahin, aufgrund fehlender funktioneller Gruppen, ein Problem für die NMR-Spektroskopie darstellte<sup>[167]</sup>. Wahrscheinlich waren es unter anderem diese vielversprechenden Pionier-Arbeiten die zur Begeisterung beitrugen und zahlreiche Arbeitsgruppen zur Forschung in diesem Bereich angeregt haben.

Das Alignment wird durch die Anisotropie, welche in flüssigkristallinen Phasen (siehe Abschnitt 2.1) vorliegt, auf das Analytmolekül übertragen (Abbildung 2.12), sodass dieses eine Vorzugsorientierung aufweist.

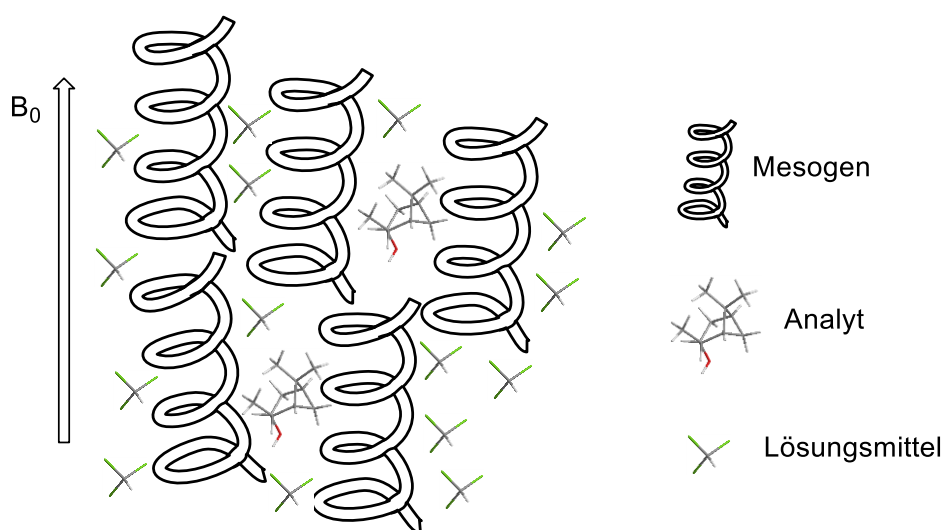


Abbildung 2.12: Das Analytmolekül wird durch Wechselwirkungen mit dem Alignment Medium, welches eine flüssigkristalline Phase ausbildet, im Magnetfeld orientiert. (Abbildung nicht maßstabsgetreu)

Für den Orientierungsprozeß können verschiedenste Effekte, beispielsweise Van der Waals-Wechselwirkungen,  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen, H-Brückenbindungen, oder sterische Ansprüche, von Bedeutung sein. Somit spielt sowohl die Struktur des Analyten, als auch die Struktur des Alignment Mediums eine entscheidende Rolle in diesem Prozess. Die erreichte Enantiodifferenzierung ist eine direkte Folge dieser Tatsachen. Die Einflüsse der

verschiedenen Faktoren sind allerdings bislang unbekannt. Enantiodifferenzierung resultiert aus diastereomorphen Wechselwirkungen zwischen Analyt und Alignment Medium. Diese führen dazu, dass verschiedene Orientierungen für ein Paar an Enantiomeren erzielt werden, wenn diese in einem nicht racemischen Alignment Medium vorliegen<sup>[44,87,168]</sup>.

Das Maß der induzierten Orientierung ist im Falle der lyotrop flüssigkristallinen Phasen von der Menge der vorliegenden Mesogene abhängig. Das untere Limit an Orientierung ist durch die kritische Konzentration der jeweiligen Phase gegeben<sup>[91]</sup>. Weiterhin kann das Maß an Orientierung durch Rotation der Probe unter verschiedenen Winkeln variiert werden<sup>[169,170]</sup>.

Die bisher bekannten Alignment Medien auf Basis lyotrop flüssigkristalliner Phasen basieren im Wesentlichen auf helikalen Polymeren<sup>[43,87,171]</sup> bzw. auf helikalen supramolekularen Überstrukturen<sup>[172]</sup>, deren Gängigkeit durch den Einbau entsprechender enantiomerenreiner Verbindungen bestimmt ist.

Die supramolekularen Überstrukturen werden durch sogenannte Benzol-1,3,5-tricarboxamide (BTAs) aufgebaut (Abbildung 2.13). Diese bilden untereinander H-Brückenbindungen über ihre gleichmäßig angeordneten Seitenketten aus. Zusätzlich finden  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den zentral angeordneten Benzolringen statt, wodurch supramolekulare Aggregate entstehen, in denen die einzelnen BTAs scheibenhaft übereinander gestapelt sind.

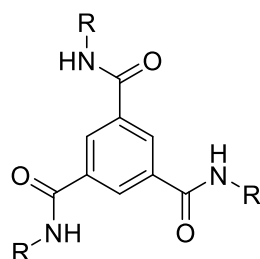


Abbildung 2.13: Grundlegendes Strukturelement C=O zentrierter BTAs<sup>[172,173]</sup>.

Diese Stapel nicht kovalent verbundener BTAs dienen als Mesogene der flüssigkristallinen Phase. In den Stapeln liegen die H-Brückenbindungen nicht parallel zur Längsachse, was dazu führt das eine helikale Überstruktur entsteht. Die Gängigkeit dieser helikalen Überstruktur kann beispielsweise durch chirale Seitenketten der BTAs gesteuert werden, wobei homochirale Helices nicht zwangsläufig ausschließlich durch chirale BTAs aufgebaut sein müssen. Es ist ausreichend einen gewissen Anteil an chiralem BTA einer Menge an achiralem BTA beizumischen um homochirale Helices zu erhalten<sup>[172-175]</sup>. Unter Verwendung dieses Prinzips ist es gelungen ein enantiodifferenzierendes Alignment Medium zu erhalten, dessen enantiodifferenzierendes Potential durch das Verhältnis an chiralem zu achiralem BTA



beeinflusst werden kann<sup>[172]</sup>. Beachtlich ist außerdem, dass ein anderes BTA basierendes Alignment Medium, welches ausschließlich homochirale Seitenketten enthält keine nennenswerte Enantiodifferenzierung zeigt<sup>[176]</sup>. Dieses enthält eine größere Anzahl an Bereichen welche H-Brückenbindungen ermöglichen, was wahrscheinlich dazu führt, dass eine komplexere Stapelung der BTAs stattfindet. Morphologisch verhält es sich eher gelartig. Außerdem enthält dieses sehr lange Alkylketten ( $-C_{18}H_{37}$ ), welche das Chiralitätszentrum im Kern abschirmen, was diese Beobachtung erklären könnte<sup>[176]</sup>.

Im Falle der helikalen Polymere sind es die starren Helices selbst, welche die Mesogene der daraus abgeleiteten flüssigkristallinen Phasen darstellen. Diese starren Helices können makroskopisch als Stäbchen oder Fasern aufgefasst werden, welche sich parallel zu einander anordnen<sup>[87,177–180]</sup>. Es sind verschiedene Klassen solcher helikaler Polymere bekannt, welche als Alignment Medien verwendet werden. Die in diesem Rahmen genutzten Polyguanidine<sup>[133]</sup>, Polyisocyanide<sup>[181–183]</sup> und Polyacetylene<sup>[171,184–186]</sup> haben gemein, dass die Gängigkeit ihrer Helices durch ein chirales Element in den jeweiligen Seitenketten gegeben ist. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Helixgängigkeit bzw. Sekundärstruktur dieser Polymerklassen potentiell durch äußere Einflüsse variiert werden kann<sup>[184,187–189]</sup>. Eine solche mögliche Änderung der Sekundärstruktur wurde beispielsweise in die Betrachtung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften der Polyacetylene einbezogen<sup>[184]</sup>. Dabei wurden unter anderem CD-Spektren in Abhängigkeit der Temperatur gemessen, welche darlegen, dass die einhändig helikale Struktur des verwendeten Polyacetylen, oberhalb einer Temperatur von  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  zusammenbricht. Es wird vermutet, dass dies mit einer Helixinversion zusammenhängt und links- und rechtsgängige Helices (bzw. deren Fragmente) oberhalb dieser Temperatur in gleichen Anteilen (racemisch) vorliegen. Interessanterweise wird für Temperaturen oberhalb von  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  dennoch die größte Enantiodifferenzierung zwischen (+)- **2**(+) und (-)-Isopinocampheol (IPC) **2**(-) erzielt. Dies wird dadurch erklärt, dass die bei geringeren Temperaturen vorliegenden einhändigen Helices bezüglich der Analytorientierungen gegen die Chiralität ihrer Seitenketten arbeiten. Sobald die Chiralität der Helices jedoch racemisiert ist ( $T > 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), können die chiralen Seitenketten ihre Auswirkung auf die Orientierungen der Analyten besser entfalten, wodurch die hohe Enantiodifferenzierung resultiert. Es wird somit von einer „matched/mismatched“ Situation der Chiralitäten von Helices und Seitenketten ausgegangen<sup>[184]</sup>. Neben diesen Besonderheiten bei den enantiodifferenzierenden Eigenschaften ist hervorzuheben, dass von Reller *et al.*<sup>[183]</sup> ein zweiphasiges System basierend auf einem Polyisocyanid entwickelt wurde, welches die simultane Extraktion der skalaren Kopplungskonstante  $J$  und der totalen Kopplungskonstante  $T$  erlaubt. Des Weiteren ist ein

Polyisocyanid mit peptidischen Seitenketten bekannt, welche dessen Helix-Stabilität verbessern sollen<sup>[182]</sup>. Die Helixgängigkeit ist dabei ebenfalls über entsprechende Chiralität in den Seitenketten bestimmt. Über das enantiodifferenzierende Potenzial dieses Alignment Mediums wird allerdings nichts berichtet<sup>[182]</sup>.

Die älteste und bekannteste Klasse an Alignment Medien auf Basis organischer Lösungsmittel, zu der auch die in dieser Arbeit synthetisierten Polymere zählen, sind die Polypeptide. Bei diesen ist die Gängigkeit der Helix über die Konfiguration der Aminosäure im Backbone bestimmt. Die Entwicklung und Untersuchung dieser Medien sind seit den bereits angesprochenen Pionier-Arbeiten<sup>[151,152,167]</sup> erfolgreich vorangeschritten. Deshalb zählen die Polypeptide zu den wohl am besten untersuchten Alignment Medien und verstärken damit die Hoffnung einer potentiellen Bestimmung absoluter Konfigurationen<sup>[45]</sup>. Mittlerweile sind verschiedene Polypeptide bekannt, welche zum einen durch die zugrunde liegende Aminosäure und zum anderen durch die vorliegende Seitenkette charakterisiert sind (Abbildung 2.14).

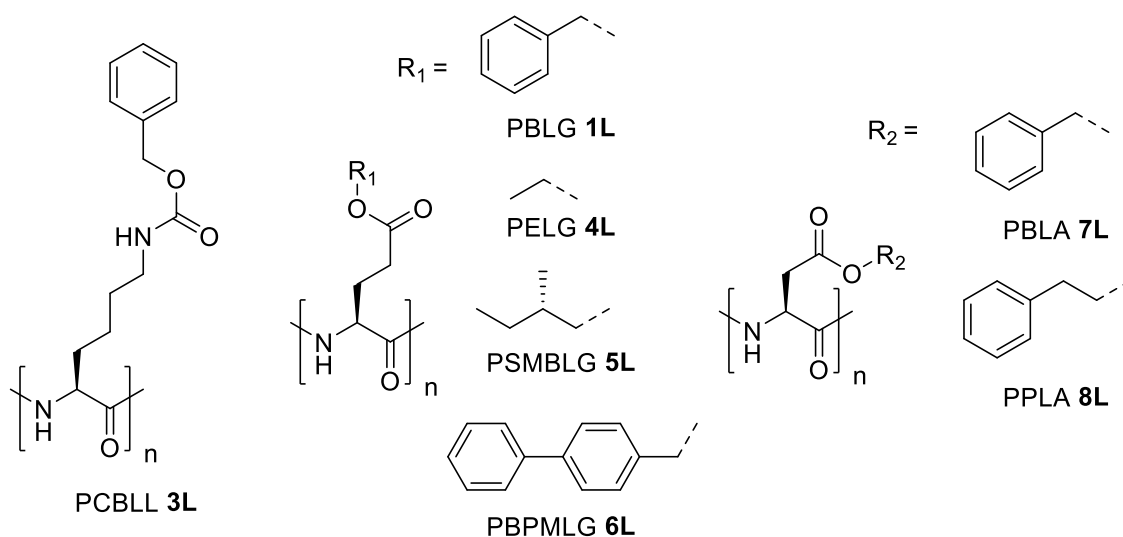


Abbildung 2.14: Strukturen bekannter Homopolypeptide, welche als Alignment Medien Verwendung finden<sup>[43,92,94,190,191]</sup>.

Beispielsweise weist PBLG 1L eine rechtsgängige  $\alpha$ -helikale Sekundärstruktur auf während PBDG 1D eine linksgängig  $\alpha$ -helikale Sekundärstruktur aufweist<sup>[192,193]</sup>. Zusätzlich zur Bestimmung der Helixgängigkeit durch die Konfiguration der Aminosäure, sind einige Polyaspartate, aufgrund ihrer geringen Helixinversionsbarriere, dazu in der Lage ihre Helixgängigkeit bedingt durch äußere Einflüsse zu ändern. Solche Effekte in Abhängigkeit der Temperatur wurden bereits in Betrachtungen der Enantiodifferenzierung einbezogen. Hierbei

konnte durch eine Helixinversion, via Temperaturänderung aber gleichbleibender Konfiguration der Aminosäure, gezeigt werden, dass neben der Helixgängigkeit auch Seitenketten-Konformationen einen entscheidenden Einfluss auf die induzierte Orientierung haben<sup>[92,93]</sup>. Während das im Rahmen dieser Untersuchungen verwendete Poly-β-phenethyl-L/D-aspartat (PPLA) **8L** die besagte temperaturabhängige Helixinversion zeigt, ist eine solche für Poly-β-benzyl-L-spartat (PBLA) **7L** nicht bekannt<sup>[92,194]</sup>. Letzteres wurde unter anderem zu einem direkten Vergleich zwischen PBLA/PBDA **7L/7D** und PBLG **1L** herangezogen. Das Besondere dabei ist, dass PBLA **7L** im Gegensatz zu PBLG **1L** eine linksgängige Helix bildet. Im Rahmen des Vergleichs wurden unter anderem die enantiodifferenzierenden Eigenschaften in Bezug auf die Enantiomere von IPC (**2(+)**, **2(-)**) und β-Pinen (**9(+)**, **9(-)**) betrachtet. Hierbei wurden große Unterschiede im direkten Vergleich zwischen PBLA/PBDA **7L/7D** und PBLG **1L** ( $\Delta\beta \approx 14^\circ$ ) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan-*d*<sub>2</sub> für die Enantiodifferenzierung von IPC (**2(+)**, **2(-)**) gefunden. Im Falle von β-Pinen (**9(+)**, **9(-)**) sind beim Vergleich zwischen PBLA/PBDA **7L/7D** und PBLG **1L** keine nennenswerten Unterschiede in der Enantiodifferenzierung beobachtet worden. Diese Tatsachen werden nicht allein auf die im IPC (**2(+)**, **2(-)**) vorhandene Hydroxygruppe zurückgeführt, sondern vielmehr auf einen Einfluss der Seitenketten, welche unterschiedliche Torsionswinkel für PBLA/PBDA **7L/7D** und PBLG **1L** zeigen. Interessant ist hierbei außerdem, dass die für (-)-β-Pinen **9(-)** gefundene Orientierung in PBLG **1L** ähnlicher zur Orientierung für (-)-β-Pinen **9(-)** in PBLA **7L** ist, als zur Orientierung für (-)-β-Pinen **9(-)** in PBDA **7D** (gleicher Zusammenhang gilt für (+)-β-Pinen **9(+)**). Dies ist insofern bemerkenswert, da PBLG **1L** und PBLA **7L** Helices unterschiedlicher Gängigkeit aufweisen. Der Einfluss der Helixgängigkeit scheint demnach in diesem Fall nicht ausschlaggebend zu sein<sup>[191]</sup>.

Da PBLG **1L** das erste Polypeptid war, welches erfolgreich als Alignment Medium verwendet wurde, sind bei dessen Verwendung einige wichtige Zusammenhänge erschlossen worden, deren Gültigkeit wahrscheinlich in guter Näherung im Rahmen der Polypeptide verallgemeinert werden kann. Es ist bekannt, dass sich die Helices von PBLG **1L** im flüssigkristallinen Zustand parallel zueinander anordnen, wobei der Direktor ferner die Verdrillung einer cholesterischen Phase aufweist. Diese Verdrillung wird durch die Anwesenheit eines magnetischen Feldes aufgehoben. Es resultiert eine nematische Phase deren Direktor parallel zum Magnetfeld orientiert ist<sup>[177]</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass die Kettenlänge einen entscheidenden Einfluss auf die kritische Konzentration und damit auf die induzierte Ordnung hat. Kürzere Ketten führen zu einer größeren kritischen Konzentration (größeres Ausmaß an Orientierung). Das geringst mögliche Ausmaß an Orientierung ist

dennoch limitiert. Ab einem Molekulargewicht von ca. 200000 g/mol ist keine weitere nennenswerte Absenkung der kritischen Konzentration mehr zu erreichen<sup>[91]</sup>. Es ist weiterhin bekannt, dass die hervorgerufene Orientierung eines Analyten (beispielhaft an IPC (**2(+)**), **2(-)**) gezeigt) weder durch eine Änderung der Kettenlänge noch durch eine Änderung der Konzentration signifikant beeinflusst wird. Das verwendete Lösungsmittel kann im Gegensatz dazu Einflüsse auf die Orientierung eines Analyten haben<sup>[91]</sup>. Außerdem sind Einflüsse durch Additive auf das Ausmaß an induzierter Ordnung als auch auf die Orientierung an sich bekannt. Hierdurch konnte sogar eine Steigerung der Enantiodifferenzierung erreicht werden<sup>[195,196]</sup>. Auswirkungen der Analytstruktur auf die resultierende Enantiodifferenzierung wurden ebenfalls untersucht. Anhand verschieden substituierter chiraler Biaryle wurden folgende Schlüsse gezogen<sup>[197]</sup>: Die Form der Analyten ist anscheinend von entscheidender Rolle, wobei die Auswirkungen am größten sind, wenn der Abstand zwischen Helix und Analyt möglichst gering ist. Hierbei kommen weitere Effekte (bspw. elektronische Wechselwirkungen, H-Brückenbindungen, sterische Hinderung) ins Spiel, die diesen Abstand beeinflussen. Im Falle der Biaryle scheinen vor allem H-Brückenbindungen ausschlaggebend zu sein. Diese haben eine größere Auswirkung als Dipolmomente, welche wiederum  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen überlegen sind<sup>[197]</sup>. In einer weiteren Arbeit, in der die Affinität von Analyten zu Polypeptiden untersucht wurde, wird H-Brückenbindungen ebenfalls Relevanz zugesprochen<sup>[198]</sup>. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass das Vorhandensein solcher Wechselwirkungen dennoch nicht nötig ist, um Enantiodifferenzierung in einer Phase der Polypeptide zu erreichen, was umfassend gezeigt werden konnte<sup>[88,167]</sup>. Die Auswirkungen von stereochemischen Gegebenheiten auf Orientierungstensenoren und RDCs wurden am System aus (+/-)-IPC (**2(+)**), **2(-)**) in PBL/DG **1L/1D** genauer untersucht<sup>[44]</sup>. Dabei geht hervor, dass die erhaltenen RDCs bzw. Orientierungsparameter Relationen zueinander zeigen, welche den jeweiligen stereochemischen Zusammenhängen entsprechen (Abbildung 2.15). Beispielsweise werden für (-)-IPC **2(-)** in PBLG **1L** nahezu identische Werte erhalten, wie für (+)-IPC **2(+)** in PBDG **1D**. Demnach liefern enantiomorphe Systeme, aus Analyt und Polypeptid, gleiche Parameter. Es wird außerdem ersichtlich, dass keine der möglichen diastereomorphen Wechselwirkungen bevorzugt stattfindet<sup>[44]</sup>.

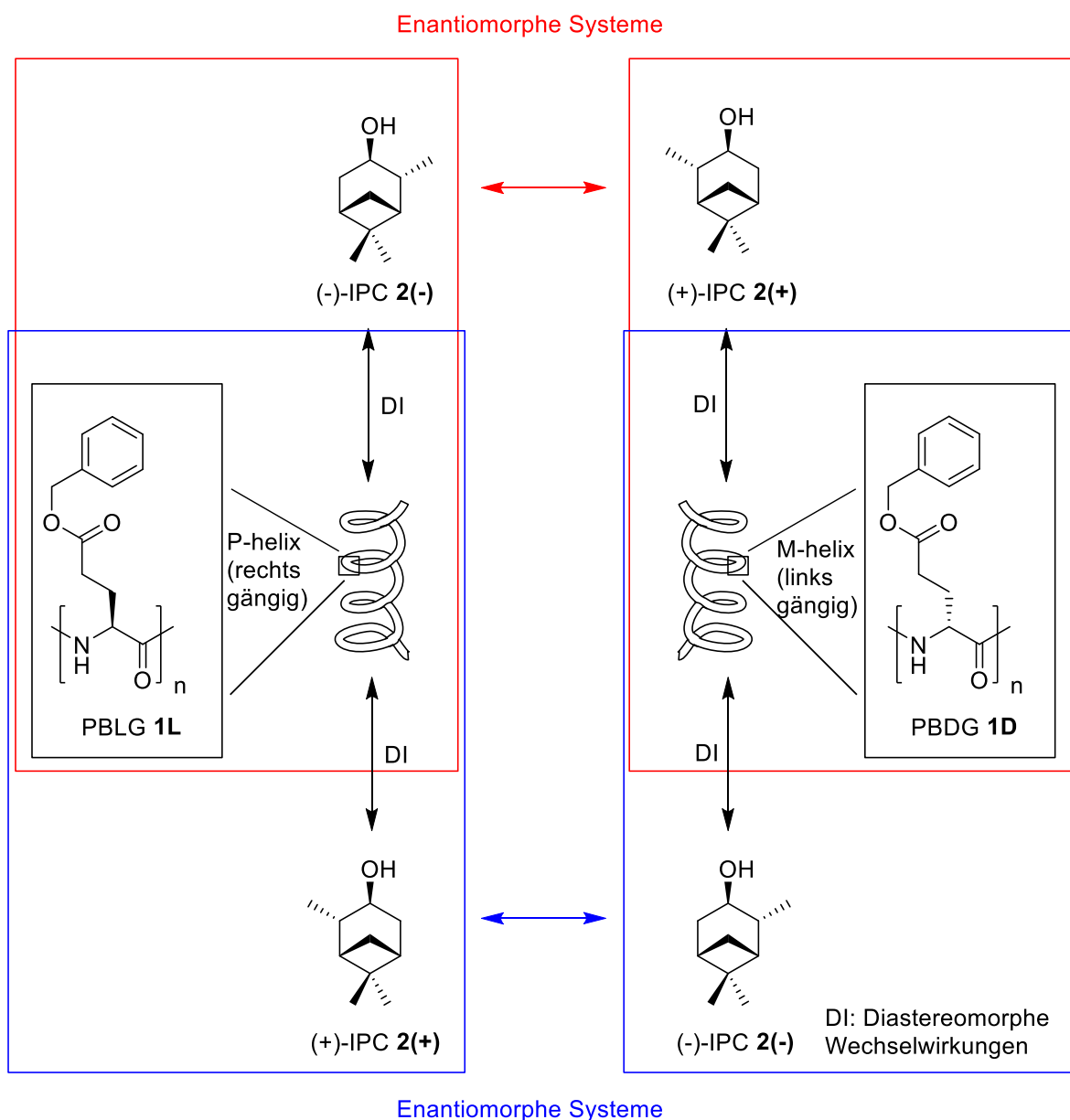


Abbildung 2.15: Stereochemischer Zusammenhang des Systems von (+/-)-IPC (2(+), 2(-)) in PBL/DG 1L/1D.

Neben PBLG 1L werden weitere Polyglutamate als Alignment Medien verwendet. Dies sind Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat (PELG) 4L<sup>[43,199]</sup>, Poly- $\gamma$ -S-2-methylbutyl-L-glutamat (PSMBLG) 5L<sup>[190]</sup> und Poly- $\gamma$ -p-biphenylmethyl-L-glutamat (PBPMLG) 6L<sup>[94]</sup>. Letzteres beinhaltet ein zusätzliches Mesogen, die Biphenyleinheit, in der Seitenkette. Deshalb zeigt es besondere temperaturabhängige Eigenschaften, welche einen Vorzeichenwechsel gemessener RDCs hervorrufen können<sup>[94]</sup>.

PELG 4L wurde unter anderem zu einem direkten Vergleich mit PBLG 1L herangezogen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Enantiodifferenzierung von (+/-)-IPC (2(+), 2(-)) und (+/-)- $\beta$ -Pinen (9(+), 9(-)) in PELG 4L größer ist als in PBLG 1L. Diese Tatsache wird

---

durch den kleineren sterischen Anspruch der Ethylseitenkette im PELG **4L** erklärt. Hierdurch kann der Analyt deutlich näher an die Helix herandringen, wodurch das Ausmaß diastereomorpher Wechselwirkungen erhöht werden könnte<sup>[168]</sup>.

PSMBLG **5L** weist zusätzlich zum Chiralitätszentrum im Backbone, ein Chiralitätszentrum in der Seitenkette auf, wodurch eine weitere Möglichkeit für diastereomorphe Wechselwirkungen gegeben ist. Diese Tatsache eröffnet völlig neue stereochemische Zusammenhänge. Die zuvor beschriebenen enantiomorphen Verhältnisse sind nun diastereomorphe Verhältnisse (sofern die Seitenkette nur in einer Konfiguration vorhanden ist). Hierdurch kann der Einfluss dieses zweiten Chiralitätszentrums auf das Alignment und auf die Enantiodifferenzierung untersucht werden. Diese Zusammenhänge sind für die vorliegende Arbeit von großer Wichtigkeit; für weitere Abhandlungen sei auf Abschnitt 3 verwiesen, indem dies detailliert beschrieben ist. Im Falle von PSMBLG **5L** wird von einer „matched“ bzw. „mismatched“ Situation ausgegangen, in der die Chiralitäten von Seitenkette und Helix zusammenwirken (matched) bzw. gegeneinander arbeiten (mismatched). Weiterhin wurden die enantiodifferenzierenden Eigenschaften von PSMBLG **5L** mit denen von PELG **4L** und PBLG **1L** verglichen. Der daraus resultierende Zusammenhang (PBLG **1L** < PSMBLG **5L** < PELG **4L**) wurde in Anbetracht der Helixzugänglichkeit auf sterische Effekte zurückgeführt<sup>[190]</sup>.

Neben den Vergleichen der Polypeptide untereinander, ist auch ein Vergleich zwischen PBLG **1L** und einem Polyacetylen bekannt<sup>[186]</sup>. Dieser zeigt, dass durchaus Unterschiede im Alignment vorliegen, was aufgrund der unterschiedlichen Strukturen jedoch nicht unerwartet ist. Durch die vielen Faktoren die dabei in Betracht gezogen werden müssen, wird keinem der Medien ein klarer Vorteil zugesprochen. Sie können dementsprechend als komplementär aufgefasst werden, was das Anwendungsspektrum in Bezug auf Analyt-Kompatibilität erweitert<sup>[186]</sup>.

Unabhängig von der RDC basierten Strukturanalyse konnte unter Verwendung von Alignment Medien auf Polypeptidbasis (PCBLL **3L** und PBLG **1L**) gezeigt werden, dass die Bestimmung einer absoluten Konfiguration durch den Vergleich mit Modellanalyten möglich ist. Diese Untersuchung basiert darauf, dass Analyten ähnlicher Struktur in analoger Weise orientiert werden<sup>[200]</sup>. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass der Alignment Prozess (wenn auch bisher nicht verstanden) ein unglaubliches Potential für die Strukturaufklärung mit sich bringt. Weiterhin sei auf einen kürzlich erschienenen äußerst ausführlichen Übersichtsartikel verwiesen, der unter anderem das Potential der Polypeptide darlegt<sup>[201]</sup>.

Neben diesen sind weitere Alignment Medien bekannt, welche nicht unter die zuvor erwähnten Kategorien fallen. Hierzu zählt ein modifiziertes Graphenoxid<sup>[202]</sup>,

---

Graphenoxid<sup>[203]</sup>, Ionische Flüssigkristalle<sup>[204,205]</sup>, Dinatriumcromoglykat<sup>[206]</sup> (für kleine organische wasserlösliche Moleküle), als auch ein Oligopeptid<sup>[207]</sup>. Der Bedarf an weiteren Medien, welche Kompatibilität mit organischen Lösungsmitteln zeigen, ist dennoch bis heute nicht gedeckt und nach wie vor aktueller Forschungsbestandteil. Hierbei sind unter anderem Aspekte der Analyt-Kompatibilität, als auch strukturelle Einflüsse der Alignment Medien von Interesse. Da die Synthese von Polypeptiden für Letzteres und damit auch in dieser Arbeit von zentraler Bedeutung ist, wird im Folgenden auf diese eingegangen.

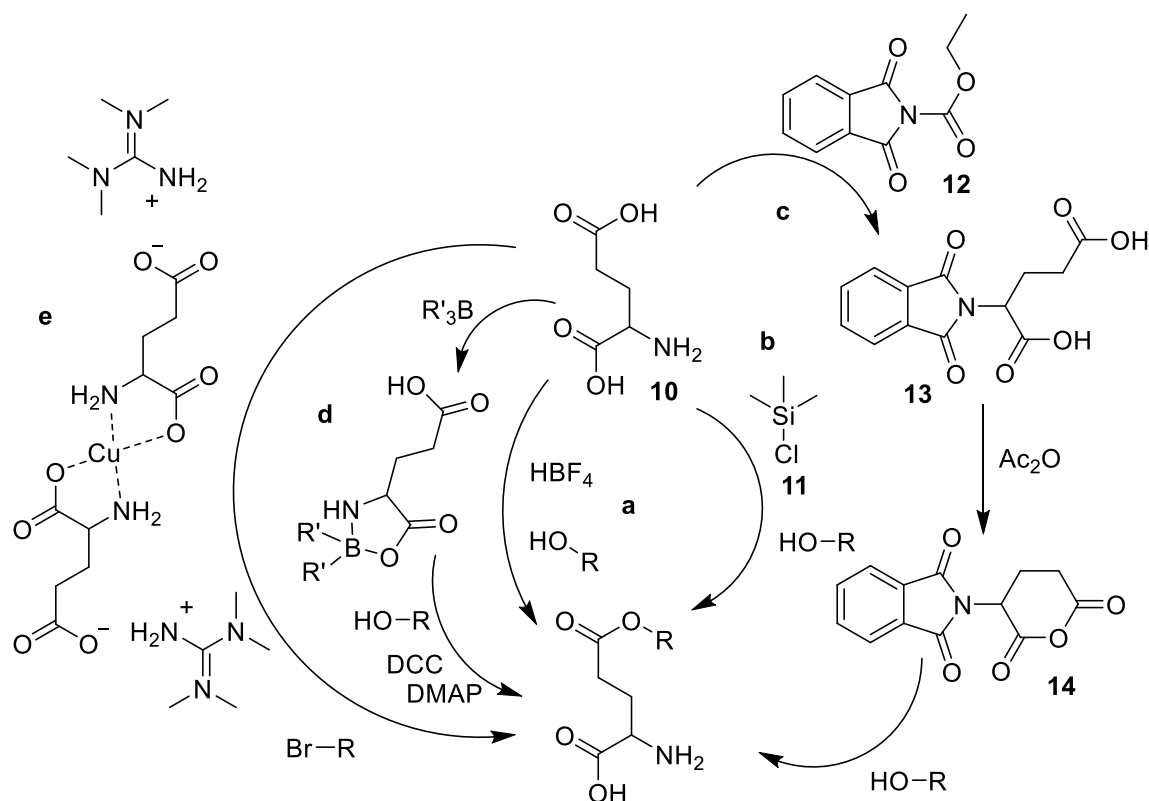
## 2.4. Polypeptidsynthese

Die Synthese von Polypeptiden kann grundsätzlich auf verschiedenen Wegen erfolgen, beispielsweise über die Festphasenpeptidsynthese. Diese von MERRIFIELD eingeführte schrittweise Methode, ermöglicht die Synthese definierter komplexer Aminosäuresequenzen, welche jedoch in der Anzahl ihrer Wiederholungseinheiten beschränkt sind<sup>[208–211]</sup>. Stehen sehr lange Polypeptide, bestehend aus der gleichen Aminosäure, im Fokus, ist diese Methode nicht das Mittel der Wahl. Solche sind für die vorliegende Arbeit aufgrund ihrer Verwendung im Rahmen der Alignment Medien von großem Interesse und am besten über die ringöffnende Polymerisation von N-Carboxyanhydriden (NCAs) zugänglich. Diese Methode ermöglicht hohe Molekulargewichte in kurzer Zeit, sie ist bis in den kg-Maßstab skalierbar, liefert hohe Ausbeuten, ist racemisierungsfrei und erlaubt die Verwendung von unnatürlichen Aminosäuren. Bedingt durch das zugrundeliegende Polymerisationsverfahren weisen die Produkte allerdings keine einheitliche Kettenlänge auf, sondern eine Molmassenverteilung, deren Kontrolle eine Herausforderung darstellt. Weiterhin ist die Synthese komplexer Aminosäuresequenzen, wie sie in Proteinen vorliegen, nicht möglich<sup>[212,213]</sup>. Die Entwicklung und Erforschung von Verfahren, welche die Kontrolle über die Polymerisation verbessern, ist in den letzten Jahren vorangeschritten und noch immer aktueller Forschungsbestandteil. Neben der eigentlichen Polymerisation ist die Herstellung der Monomere (NCAs) von zentraler Bedeutung. Für diese Arbeit ist hierbei insbesondere die selektive Veresterung von Glutaminsäure **10** interessant.

### 2.4.1. Regioselektive Veresterung von Glutaminsäure **10**

Einer der wichtigsten Schritte in der Synthese von Homopolyglutaminsäureestern, welche in dieser Arbeit von großer Bedeutung sind, ist die Veresterung von Glutaminsäure **10**. Diese beinhaltet zwei Carboxygruppen, wobei die Veresterung regioselektiv an der  $\gamma$ -Position stattfinden soll. Heute sind verschiedene Methoden bekannt, welche eine solche

Regioselektivität ermöglichen. Diese kann beispielsweise in einem einzigen Reaktionsschritt unter Verwendung von Tetrafluorborsäure-diethyletherkomplex realisiert werden (Schema 2.1, a). Hierbei wird die Glutaminsäure **10** in dem entsprechenden Alkohol zusammen mit Natriumsulfat, welches als Wasserfänger fungieren soll, unter Einwirkung der Säure umgesetzt. Über den genauen Mechanismus ist nichts bekannt. Wahrscheinlich resultiert die Regioselektivität bei dieser Reaktion aus einer Komplexbildung der Aminogruppe durch die Borsäure<sup>[214]</sup>.



Schema 2.1: Möglichkeiten zur selektiven Veresterung von Glutaminsäure **10**<sup>[214–218]</sup>.

Eine weitere Möglichkeit scheint durch die Verwendung von Chlortrimethylsilan **11** gegeben zu sein (b). Dieses soll als Quelle von trockenem HCl fungieren und zugleich einen Wasserfänger darstellen<sup>[217,219]</sup>. Neben diesen direkten Methoden kann die Veresterung auch durch die N-Phthaloylschutzgruppe gesteuert werden (c). Diese kann durch eine Reaktion mit N-carbethoxyphthalimid **12** an die Aminogruppe der Glutaminsäure **10** angebracht werden. Anschließend wird ein intramolekulares Anhydrid (**14**) über die zwei freien Carboxygruppen gebildet, welches in einem weiteren Reaktionsschritt regioselektiv durch den nucleophilen Angriff eines Alkohols geöffnet werden kann. Durch darauffolgende Entschützung wird letztlich der gewünschte γ-Ester erhalten<sup>[218,220,221]</sup>. Außerdem können Boroxazolidinone zur



selektiven  $\gamma$ -Veresterung von Glutaminsäure herangezogen werden (d). Hierbei handelt es sich um Komplexe, die durch die Umsetzung von Aminosäuren mit organischen Boranen erhalten werden können. Diesen Komplexen liegt eine Fünfringstruktur zugrunde, in der die  $\alpha$ -Aminogruppe und die  $\alpha$ -Carboxygruppe über Bor koordiniert sind. Infolgedessen werden diese beiden Gruppen zugleich geschützt, wodurch die Modifikation der Aminosäureseitenkette ermöglicht wird<sup>[216,222,223]</sup>. Eine weitere Möglichkeit ist durch den Einsatz eines Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15** gegeben, welcher über eine Reaktion von Glutaminsäure **10** mit Kupfer(II)-acetat erhalten werden kann (e). In diesem Komplex **15**, welcher zwei Glutaminsäure **10** Moleküle enthält, liegen die jeweiligen  $\alpha$ -Aminogruppen und  $\alpha$ -Carboxygruppen koordiniert über das Kupfer(II) in Form von Fünfringen vor. Ein weiteres Kupfer(II) dient als Gegenion für die  $\gamma$ -Carboxygruppen. Im Laufe der Veresterung wird das Kupfer-Gegenion des Komplexes **15** durch *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin ausgetauscht. Hierdurch wird die Löslichkeit des Komplexes in DMF erhöht, wodurch der Wassergehalt, der als Lösungsmittel verwendeten DMF/Wasser-Mischung, gesenkt werden kann. Dies führt letztlich zu besseren Ausbeuten, da potentielle Hydrolyse eingedämmt wird. Der eigentliche Komplex bleibt während der Veresterung intakt und fungiert als Schutzgruppe. Im Anschluss kann der  $\gamma$ -Glutaminsäureester unter Einsatz von EDTA freigesetzt werden<sup>[215]</sup>. Neben den bereits aufgeführten Methoden stehen weitere Varianten zur Verfügung. Beispielsweise ist der direkte Einsatz von Glutaminsäurederivaten bekannt, die eine geschützte  $\alpha$ -Carboxygruppe enthalten. Allerdings muss auch diese zunächst regioselektiv eingeführt werden, was das eigentliche Problem nur verlagert<sup>[224,225]</sup>. Des Weiteren ist auch eine selektive Hydrolyse von Diestern unter Einwirkung von CuSO<sub>4</sub> bekannt. Hierbei wird zunächst ein Kupfer(II)-komplex erhalten, der unter Einwirkung von EDTA zum Produkt führt<sup>[226]</sup>.

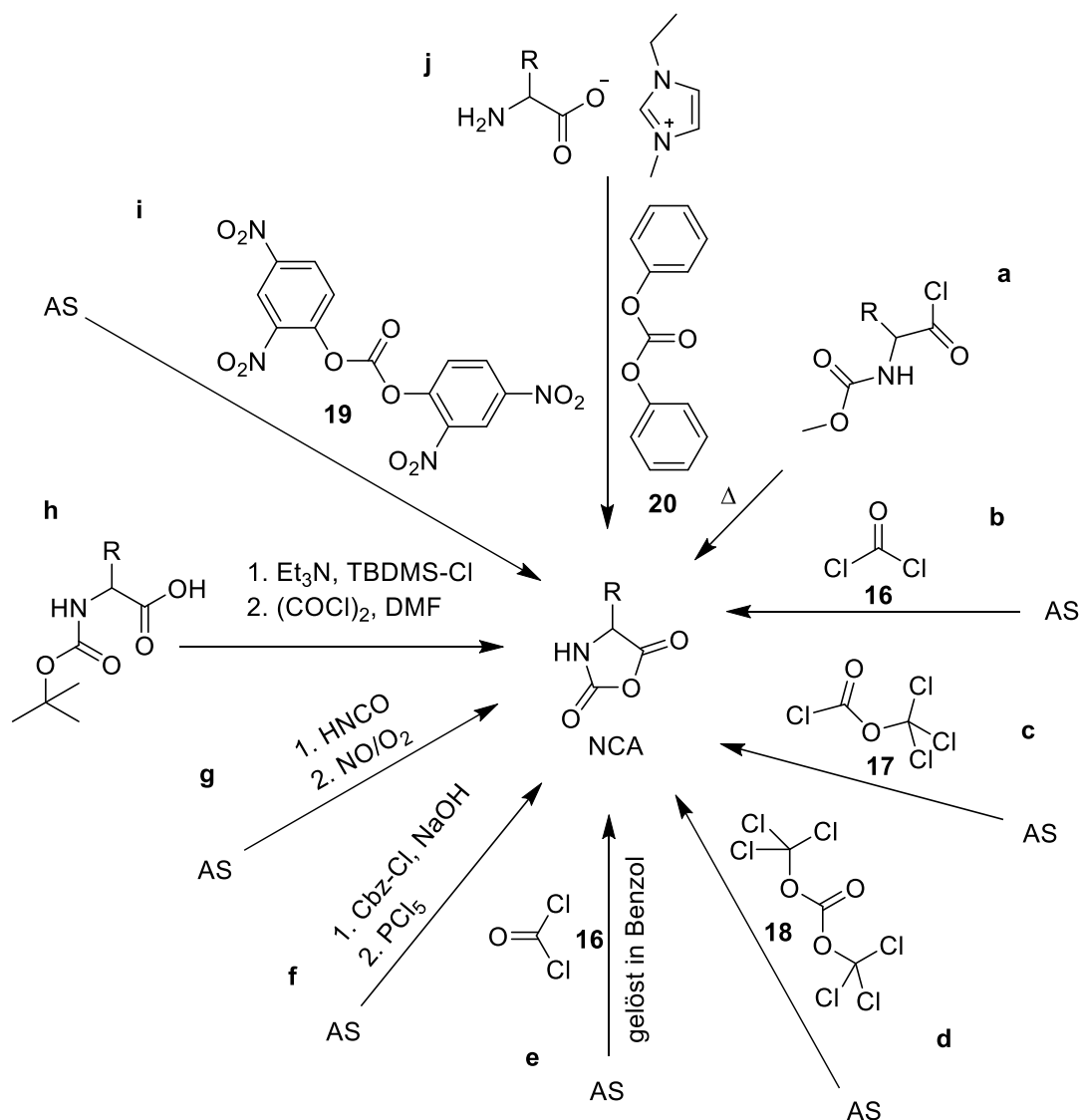
#### 2.4.2. NCA-Synthese

Das erste NCA wurde bereits im Jahre 1906 von LEUCHS synthetisiert, welcher in diesem Rahmen auch direkt dessen Reaktionsfähigkeit mit Wasser erwähnte<sup>[227]</sup>. Es handelte sich dabei um das NCA des Glycins, welches durch das Erhitzen von *N*-ethoxy- bzw. *N*-methoxycarbonylglycinchlorid erhalten wurde (Schema 2.2, a). Dieses wurde von LEUCHS zunächst als „intramolekulares Anhydrid“ bezeichnet. In den darauffolgenden Jahren wurde die Synthese auf weitere Aminosäuren übertragen<sup>[228]</sup>. Im Jahre 1922 wurde von FUCHS eine leichtere Synthesevariante mittels gasförmigem Phosgen **16** (b) vorgeschlagen<sup>[229]</sup>. Diese Synthesevariante bzw. deren Abwandlungen, welche im Folgenden erwähnt werden, spielen bis heute eine wichtige Rolle in der NCA Synthese. Aufgrund der akuten Toxizität des

---

Phosgens **16** und der generell unvorteilhaften Handhabung von gasförmigen Reaktanten im Labormaßstab, wurden geeignete Alternativen gesucht. Von OYA *et al.* und DALY *et al.* wird die Verwendung von Diphosgen **17** (c) bzw. Triphosgen **18** (d) vorgeschlagen<sup>[230,231]</sup>. Bei diesen Derivaten des Phosgens handelt es sich um Feststoffe, welche damit eine vergleichsweise einfache Handhabung mit sich bringen. Eine weitere Methode, welche von FULLER *et al.* eingeführt wurde, basiert auf dem Einsatz einer Phosgen-Maßlösung<sup>[232]</sup> (e). Durch diese Varianten ist stöchiometrisch kontrollierter Einsatz möglich wodurch große Überschüsse an Phosgen **16**, welche potentiell zu Nebenprodukten führen, vermieden werden können. Es ist außerdem bekannt, dass die Reaktion mit Phosgen **16** im Falle von Aminosäuren mit sekundären Aminfunktionen (bspw. Prolin) lediglich die entsprechenden Carbamoylchloride liefert. Durch anschließende Zugabe von Triethylamin bei 0 °C kann jedoch Abhilfe geschaffen werden. Das dabei entstehende Triethylammoniumchlorid kann anschließend via Filtration entfernt werden, während das NCA in Lösung bleibt<sup>[232,233]</sup>.

Die NCA-Synthese mittels Phosgen **16**, welche für den Labormaßstab sehr gut geeignet ist, bringt beim „Up-scaling“ einige Probleme mit sich. Unter anderem wird von längeren Reaktionszeiten und geringeren Ausbeuten berichtet. Dies ist vor allem auf das während der Synthese freiwerdende HCl zurückzuführen, welches die Ausbildung von Nebenprodukten begünstigt. Beim „Up-scaling“ akkumuliert dieses, aufgrund des schlechteren Massentransports zwischen Gas und Flüssigkeit, in der Reaktionslösung. Durch Zugabe eines HCl-Fängers kann jedoch Abhilfe geschaffen werden. (-)- $\alpha$ -Pinen und (+)-Limonen wurden von SMEETS *et al.* als solche untersucht. Während (-)- $\alpha$ -Pinen die größere Aktivität aufweist, hat (+)-Limonen zwei Doppelbindungen, wodurch eine bessere Atomökonomie erzielt werden kann<sup>[234]</sup>.



Schema 2.2: Syntheseverfahren zur Darstellung von NCAs<sup>[227,229–232,235–241]</sup>.

Neben der Verwendung von Phosgen **16**, ist unter anderem die Verwendung von Phosphorpentachlorid bekannt (f). Hierbei wird das entsprechende Benzyloxycarbonyl-Derivat der Aminosäure eingesetzt. Außerdem ist eine vergleichsweise umfangreiche Aufarbeitung von Nöten<sup>[235]</sup>. Des Weiteren ist eine Kombination aus Carbamoylierung und anschließender Nitrosierung (g) bekannt<sup>[236,237]</sup>. Liegen N-Carboxybenzyl geschützte Aminosäuren vor, können diese über Ghosez's Reagenz direkt in NCA umgewandelt werden (nicht in Schema 2.2 gezeigt)<sup>[242,243]</sup>. Eine weitere Möglichkeit ist die Umsetzung von N-*tert*-Butyloxycarbonyl-aminosäuren mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und anschließender Cyclisierung über Oxalylchlorid und Dimethylformamid<sup>[238]</sup> (h). In Anbetracht der Toxizität wurden weitere Methoden entwickelt, welche auf weniger toxischen Reagenzien beruhen. Hierbei werden

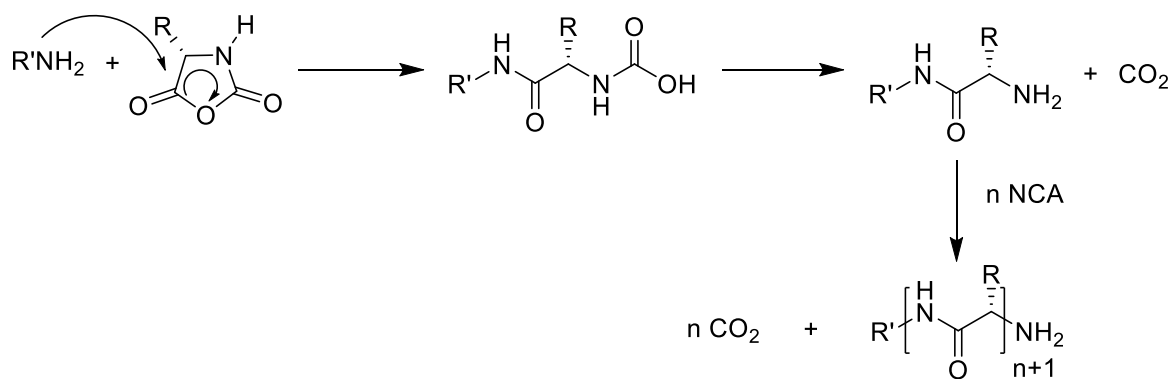
---

Bisarylcarbonate (bspw. Bis(2,4-dinitrophenyl)carbonat **19**) (i) als Phosgen-Ersatz verwendet. Der Ringschluss erfolgt dabei über die entsprechenden Urethan-Derivate, welche als Zwischenstufe entstehen<sup>[239,240]</sup>. Im Falle von weniger elektrophilen Verbindungen, wie dem Diphenylcarbonat **20**, ist der Einsatz der Aminosäuren in Form von Imidazoliumsalzen nötig (j), um die entsprechenden Urethane zu erhalten, welche letztendlich zu den NCAs führen<sup>[241]</sup>.

Der Einsatz von Phosgen-Varianten im Labormaßstab ist trotz dieser zahlreichen Alternativen allgegenwärtig. Viele der aufgeführten Alternativen benötigen Aminosäure-derivate als Ausgangsverbindungen oder Verlaufen über mehrere Stufen. Wahrscheinlich tragen diese Tatsachen unter anderem dazu bei, dass Anwendungen dieser Methoden bisher selten sind.

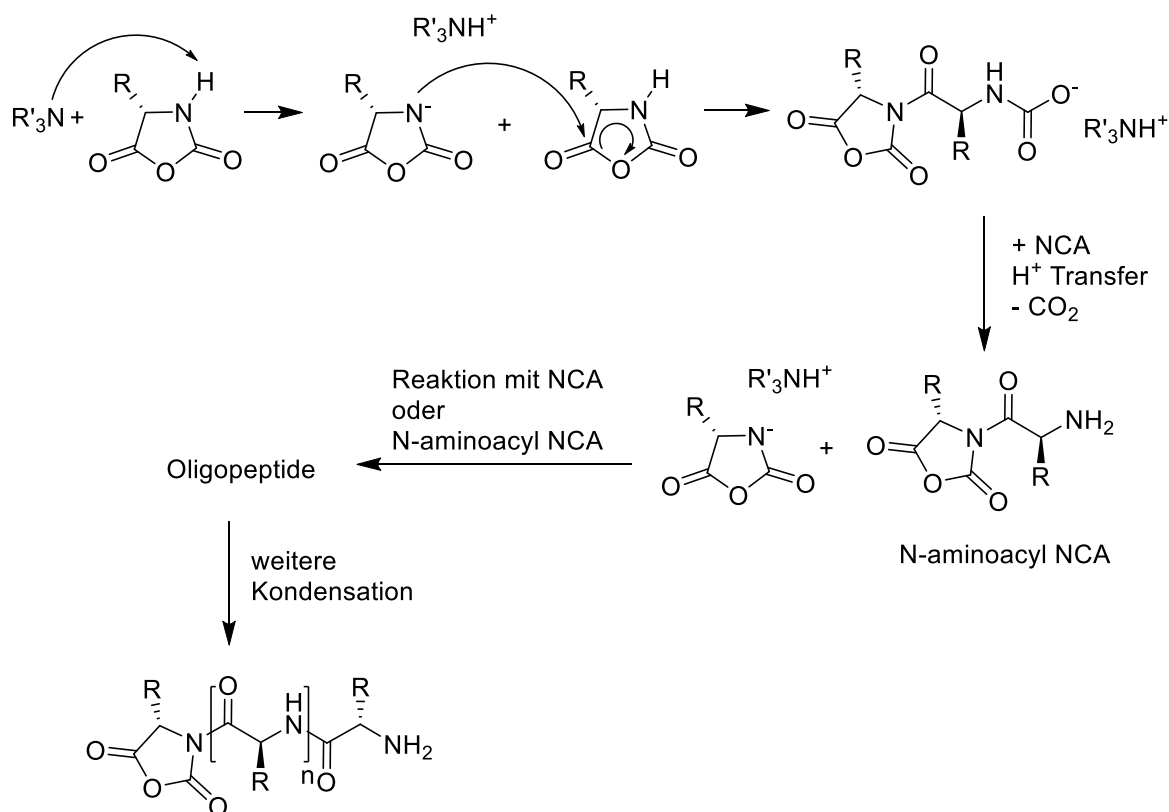
#### 2.4.3. Ringöffnende Polymerisation von N-Carboxyanhydriden

Die anschließende ringöffnende Polymerisation von NCAs, deren Kettenwachstum unter Abgabe von Kohlenstoffdioxid erfolgt, kann nach unterschiedlichen Mechanismen verlaufen. Das verwendete Initiator-System, welches die Reaktion einleitet, ist dabei entscheidend. Mittlerweile steht eine größere Anzahl solcher Initiator-Systeme bereit. Amine bzw. Basen sind darunter als klassische Initiatoren aufzuzählen. Werden primäre Amine als Initiator verwendet, läuft die Reaktion über den sogenannten „*normal amine mechanism*“ ab. Dabei erfolgt zunächst ein nucleophiler Angriff des Amins am Kohlenstoff der Carboxygruppe des NCAs. Infolgedessen öffnet sich der Ring, wobei durch Abspaltung von Kohlenstoffdioxid eine endständige Aminogruppe erhalten wird, welche das Kettenwachstum dementsprechend fortsetzt. Der Initiator ist somit kovalent an das Kettenende gebunden, wodurch Endgruppenfunktionalisierung ermöglicht wird. Außerdem kann die Kettenlänge, durch schnelle Initiierung im Vergleich zum Kettenwachstum, über das Monomer/Initiator-Verhältnis beeinflusst werden<sup>[244–247]</sup>. Eine exakte Kontrolle über die Polymerisation ist jedoch Jahrzehnte lang nicht gelungen. Abgesehen von Nebenreaktionen, wurde hierbei in Betracht gezogen, dass ein Wechsel zwischen dem „*normal amine mechanism*“ und dem im Folgenden diskutierten „*activated monomer mechanism*“ stattfinden kann<sup>[244,245,247]</sup>.



Schema 2.3: Verlauf der ringöffnenden Polymerisation von NCAs nach dem „normal amine mechanism“. Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[247]</sup>.

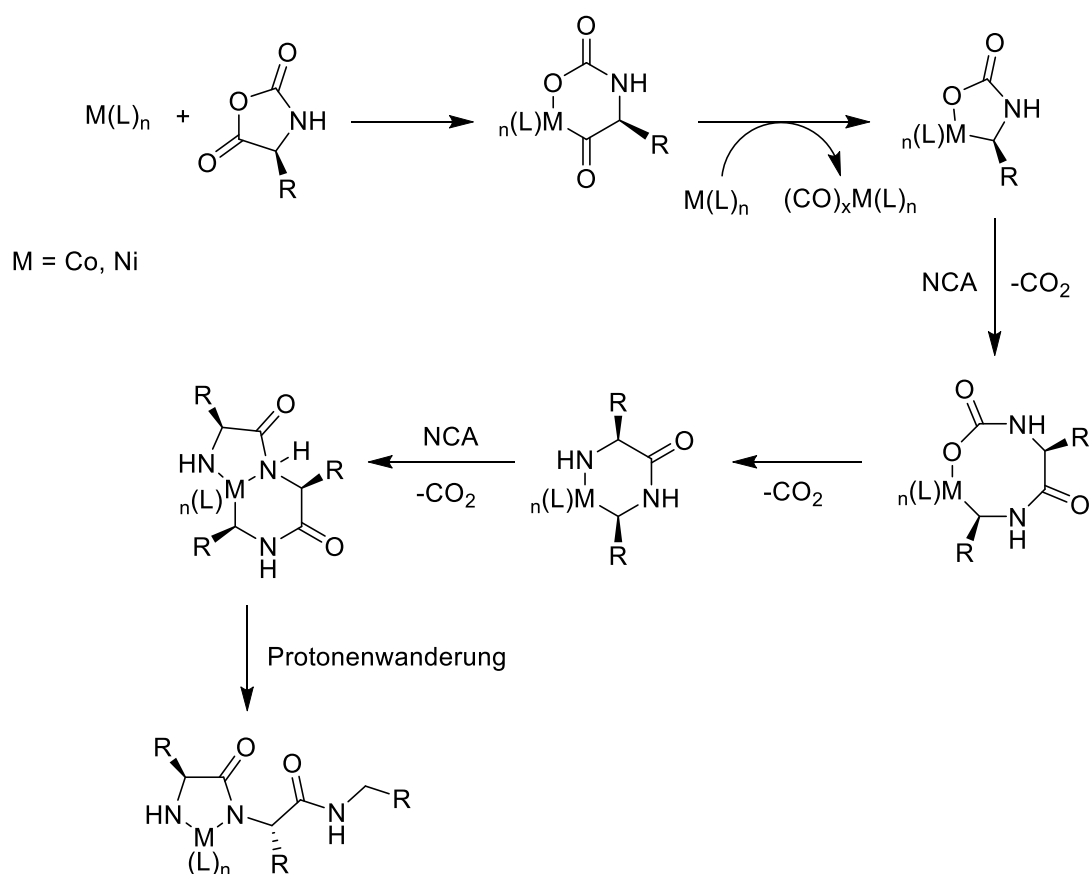
Im Falle von Aminen, welche eher basisch als nucleophil wirken (bspw. Triethylamin), verläuft die Polymerisation nach dem „*activated monomer mechanism*“. Dabei wird das Proton am Stickstoff des NCAs im Initiationsschritt abstrahiert. Hierdurch liegt eine negative Ladung an diesem Stickstoffatom vor, welches infolgedessen nucleophil an der Carboxylgruppe eines weiteren NCAs angreifen kann. Der Ring dieses NCAs wird dadurch geöffnet und es resultiert letztlich eine freie Aminogruppe am Kettenende, welche nach dem „*normal amine mechanism*“ zum Kettenwachstum beitragen kann. Der Initiator wird nicht in die Polymerstruktur eingebaut. Dieser kann stattdessen weitere NCAs deprotonieren, welche wiederum als Nucleophil wirken können. Außerdem kann aufgrund der NCA-Endgruppen eine Kupplung zweier wachsender Polymerketten stattfinden. Die Polymerisation über diesen Mechanismus führt zwar zu hohen Molekulargewichten, verläuft jedoch unkontrolliert, weshalb breite Molekulargewichtsverteilungen erhalten werden<sup>[244–249]</sup>.



Schema 2.4: Verlauf der ringöffnenden Polymerisation von NCAs nach dem „activated monomer mechanism“. Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[247]</sup>.

Bedingungen einer lebenden ringöffnenden Polymerisation von NCAs wurden im Jahre 1997 von DEMING durch Initiation mit Metallkomplexen erreicht<sup>[250]</sup>. Unter Verwendung von  $bipyNi(COD)$  war die Synthese von definierten Blockcopolymeren möglich. Weiterhin konnte unter Verwendung dieses Initiators gezeigt werden, dass das Molekulargewicht linear mit dem Monomer/Initiator-Verhältnis steigt. Zudem wurden geringe Polydispersitätsindizes (PDIs) erhalten. Es wird außerdem erwähnt, dass die Reaktion einer Kinetik erster Ordnung in Bezug auf die Monomerkonzentration folgt. Aufgrund dessen werden komplexere Reaktionsverläufe ausgeschlossen<sup>[250]</sup>. Neben  $bipyNi(COD)$  wurden weitere Metallkomplexe als Initiatoren in Betracht gezogen. Hierdurch ist bekannt, dass der Erfolg der Polymerisation stark von den verwendeten Metall-Ligand-Kombinationen und vom verwendeten Lösungsmittel abhängig ist<sup>[251–253]</sup>. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Verwendung von THF im Vergleich zu DMF höhere Molekulargewichte mit sich bringt. Dieser Befund wird durch eine Aggregation der Initiator Komplexe in THF erklärt, wodurch weniger aktive Spezies zum Starten von Polymerketten vorliegen. Den Liganden wurde hierbei ebenfalls eine Rolle zugesprochen. Liganden mit geringerem sterischen Anspruch sollen diese Aggregation fördern, wodurch ebenfalls längere Polymerketten erhalten werden<sup>[252]</sup>. Bei

Reaktion der NCAs mit den Metallkomplexen findet zunächst eine oxidative Addition statt, welche durch  $^{13}\text{C}$ -Markierung untersucht wurde. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die oxidative Addition ausschließlich an der Carboxylgruppe erfolgt<sup>[250,253]</sup>. Im Anschluss findet die Reaktion mit einem weiteren NCA statt, wodurch unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung ein sechsgliedriger Amido-Alkyl-Metallzyklus erhalten wird. Dieser reagiert mit einem weiteren NCA, wobei unter Protonenwanderung der letztlich aktive Amido-Amidat-Komplex entsteht. Dieser setzt das Kettenwachstum unter entsprechender Protonenwanderung fort<sup>[213,247]</sup>. Heute sind zahlreiche Initiatoren auf Basis solcher Metallkomplexe bekannt. Unter anderem finden hierbei Nickel, Kobalt und Eisen Verwendung<sup>[252,254]</sup>. Auch Platin, Aluminium und seltene Erden fanden Verwendung, allerdings werden hierfür andere Mechanismen postuliert<sup>[255–258]</sup>.



Schema 2.5: Mechanismus der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von Metallinitiatoren. Reproduziert in Anlehnung an Lit<sup>[247,252]</sup>.

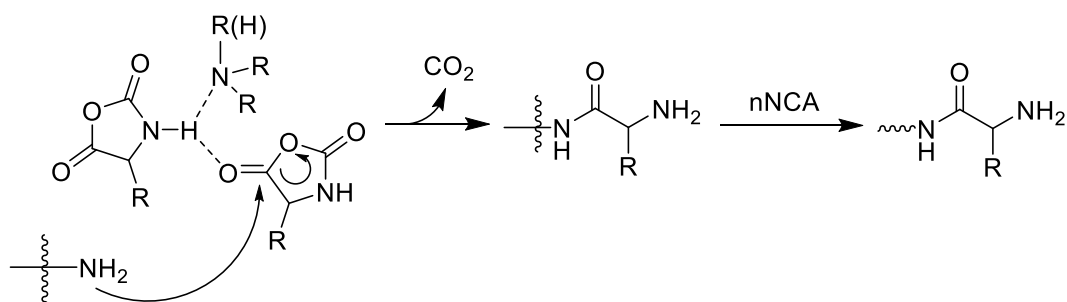
Die Initiatoren auf Basis der Metallkomplexe haben dennoch Nachteile. Beispielsweise kann das im Laufe der Initiation freiwerdende Kohlenstoffmonoxid an einen weiteren Initiator-Komplex gebunden werden, wodurch dessen Aktivität verloren geht<sup>[252]</sup>. Außerdem ist

es schwierig die verbleibenden Metallreste aus dem Polymer zu entfernen, wodurch potentielle biomedizinische Anwendungen ausgeschlossen werden<sup>[259]</sup>. Eine Endgruppenfunktionalisierung gestaltet sich ebenfalls schwierig<sup>[260]</sup>. Somit wurde die Verwendung Amin-basierter Initiatoren weiter vorangetrieben. Es konnte gezeigt werden, dass die Kontrolle über die Polymerisation unter Initiation mit primären Aminen durch eine Absenkung der Temperatur verbessert werden kann. Während bei Raumtemperatur nur 22 % an aktiven Ketten nachgewiesen werden konnten, wurde eine Erhöhung auf 99 % an aktiven Ketten bei einer Temperatur von 0 °C erreicht<sup>[259]</sup>. Weiterhin ist die Synthese von Blockcopolymeren unter Temperatur-Absenkung möglich. Durch eine Verringerung des Drucks (Entfernung von CO<sub>2</sub>) können im Falle mancher NCAs schnellere Polymerisationsgeschwindigkeiten erreicht werden, wodurch ein zusätzlicher Variationsparameter erhalten wird<sup>[261,262]</sup>. Außerdem konnte verdeutlicht werden, wie anfällig die Polymerisation der NCAs gegenüber Verunreinigungen ist. Diese können mit dem Initiator reagieren, was dazu führt, dass die Kontrollierbarkeit über das Monomer/Initiator-Verhältnis verloren geht. Es ist ebenso bekannt, dass NCAs mit Wasser reagieren, welches als Initiator der Polymerisation fungieren kann<sup>[234,263,264]</sup>. Unter Anbetracht dieser Aspekte wurde mittels Hochvakuumtechniken gezeigt, dass die Polypeptidsynthese unter lebenden Bedingungen mittels primärer Amine möglich ist. Hierzu wurde ein speziell ausgelegtes Reaktionsgefäß herangezogen, um höchste Reinheit und maximalen Wasserausschluss zu gewährleisten. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde weiterhin gezeigt, dass die Reaktion einer Kinetik erster Ordnung in Bezug auf die Monomerkonzentration folgt. Hiermit wurde demonstriert, dass die Reaktion nahezu ausschließlich über den „*normal amine mechanism*“ abläuft und damit kein Wechsel zum „*activated monomer mechanism*“ stattfindet, sofern keine Verunreinigungen vorhanden sind<sup>[263]</sup>.

Außerdem wurden weitere Initiatorsysteme entwickelt, welche Kontrollierbarkeit unter weniger aufwendigen Bedingungen versprechen. Unter anderem können Hydrochloride primärer Amine verwendet werden. Diese sollen zum einen dazu beitragen, dass der „*activated monomer mechanism*“ aufgrund des Protonenüberschusses verhindert wird, zum anderen wird ein Gleichgewicht zwischen protonierter Spezies und Amin am Kettenende angenommen, welches zum kontrollierten Kettenwachstum beitragen soll. Im Falle von hydrophoben NCAs, bei denen diese Methode problematisch ist, können tertiäre Amine als Katalysator zugesetzt werden. Durch Variation des Verhältnisses an primärem Hydrochlorid zu tertiärem Amin kann die Polymerisationsgeschwindigkeit aufgrund von Gleichgewichtsverschiebung beeinflusst werden<sup>[265,266]</sup>.



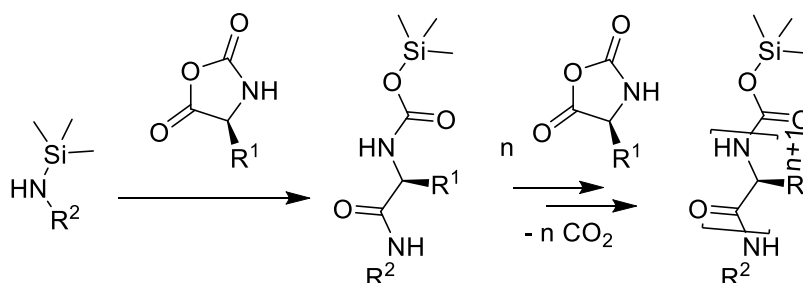
Neben diesem Konzept können Verbindungen, die primäre als auch sekundäre bzw. tertiäre Aminogruppen enthalten, als Initiatoren eingesetzt werden. Die Polymerisation soll in diesen Fällen über den sogenannten „accelerated amine mechanism by monomer activation“ ablaufen. Hierbei dienen die primären Amine als Nucleophile während die im Initiator enthaltenen sekundären bzw. tertiären Amine eine aktivierende Wirkung auf das Monomer haben sollen. Somit ist letztlich eine schnelle Polymerisation unter kontrollierten Bedingungen möglich, wobei die Endgruppen entsprechend funktionalisiert werden<sup>[267,268]</sup>.



Schema 2.6: Mechanismus der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von Initiatoren die primäre Aminogruppen als auch sekundäre bzw. tertiäre Aminogruppen enthalten. Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[269]</sup>.

Des Weiteren sind N-Trimethylsilyl-Amine bekannt, welche im Initiationsschritt mit einem nucleophilen Angriff über den Stickstoff analog zum „normal amine mechanism“ reagieren. Zusätzlich wird die Trimethylsilyl-Gruppe an das aktive Kettenende übertragen, sodass dort eine Trimethylsilylcarbamat-Gruppe vorliegt. Diese verhindert die Deprotonierung von NCAs und trägt damit dazu bei, dass der Reaktionsverlauf nicht über den „activated monomer mechanism“ stattfindet. Beim Kettenwachstum wird die Trimethylsilyl-Gruppe immer wieder auf das aktive Kettenende übertragen<sup>[270–272]</sup>. Das gleiche Konzept ist auch unter Verwendung von S-Trimethylsilyl-Sulfiden zugänglich. Durch die höhere Nucleophilie des Schwefels im Vergleich zum Stickstoff und der höheren Reaktivität der S-Si-Bindung wird jedoch eine schnellere Initiation erreicht. Diese trägt zusätzlich zur Kontrollierbarkeit der Polymerisation bei. Diese Methoden ermöglichen generell eine Endgruppenfunktionalisierung, da der Initiator kovalent an das Peptid gebunden ist. Der im Falle der S-Trimethylsilyl-Sulfide vorliegende Thioester ermöglicht außerdem komfortable Postpolymerisationsmodifizierung, wodurch das Spektrum an zugänglichen Endgruppen erweitert wird<sup>[273]</sup>. Die Polymerisation unter Verwendung von Lithiumhexamethyldisilazid verläuft über einen anderen Mechanismus, welcher dem „activated monomer mechanism“ gleicht. Hierbei wird allerdings

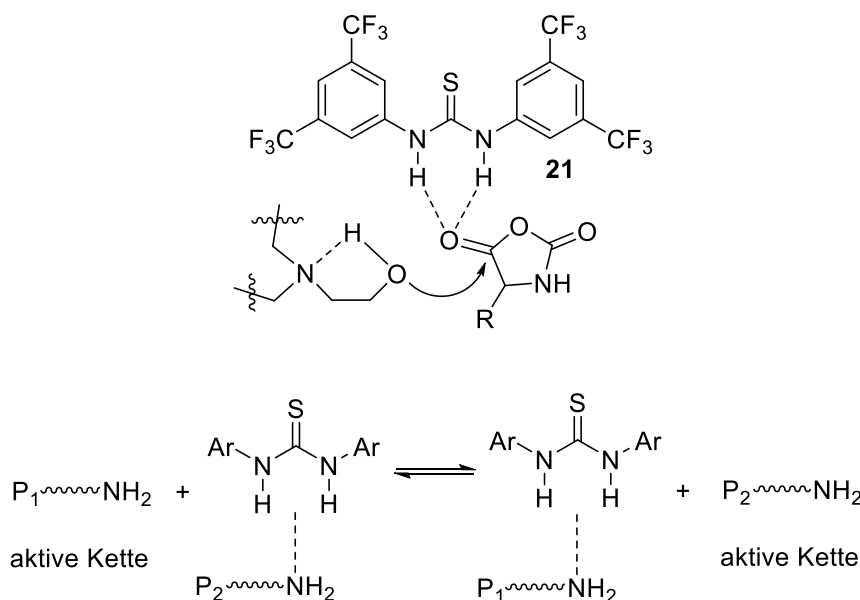
eine N-terminale Lithiumcarbamatgruppe vermutet. Die Polymerisation soll unter Verwendung dieses Initiators sehr schnell und kontrolliert verlaufen, wobei eine Reaktion des N-terminalen Kettenendes mit dem NCA am C-terminalen Kettenende nicht ausgeschlossen wurde<sup>[274]</sup>.



Schema 2.7: Verlauf der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von N-Trimethylsilyl-Aminen. Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[271]</sup>.

Außerdem ist eine Kombination von Aminoalkoholen mit einem Organokatalysator (N,N'-bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]thioharnstoff (TUS) **21**) bekannt. Während der entsprechende Aminoalkohol (bspw. N,N-Dimethylethanolamin) über die Hydroxyfunktion als Nucleophil reagiert, soll die enthaltene Aminogruppe eine aktivierende Wirkung auf diese haben. Unter Verwendung eines Alkohols und eines N-Boc-Aminoalkohols konnte gezeigt werden, dass diese aktivierende Wirkung über das enthaltene Amin entscheidend für den Polymerisationserfolg ist. Die aktivierende Wirkung von tertiären Aminen ist dabei der von sekundären Aminen überlegen. Dem zugesetzten Organokatalysator **21** werden gleich drei Rollen zugesprochen. Dieser soll dazu beitragen, dass die Deprotonierung von NCAs über die tertiäre Aminogruppe des Initiators verhindert wird, was zur Unterdrückung des „activated monomer mechanism“ beiträgt. Der Organokatalysator **21** soll außerdem über H-Brückenbindungen mit den NCAs deren Reaktivität erhöhen. Zuletzt soll sich die wachsende Polymerkette in einem Gleichgewicht zwischen einer aktiven und einer inaktiven Spezies befinden, welches aus H-Brückenbindungen mit dem Organokatalysator **21** resultiert. Durch diese Effekte wird eine kontrollierte Polymerisation erhalten. Ohne Zusatz eines Aminoalkohols wurde keine Polymerisation beobachtet, weshalb eine direkte Initiation durch den Organokatalysator **21** ausgeschlossen werden kann. Es ist allerdings bekannt, dass die Zugabe des Organokatalysators **21** eine Herabsenkung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt, was auf H-Brückenbindungen zwischen diesem und den Hydroxygruppen des Initiators zurückgeführt wird<sup>[269]</sup>. Das gleiche Konzept ist mittlerweile unter Verwendung eines weiteren Organokatalysators (1,3-Bis(2-hydroxyhexafluorisopropyl)benzol (1,3-Bis-HFAB))

bekannt<sup>[275]</sup>. Neben diesen Katalysatoren können sterisch anspruchsvolle Borane in Kombination mit primären Aminen als Initiator verwendet werden. Hierbei wird ein sogenanntes frustriertes Lewis Paar am wachsenden Kettenende vermutet, welches Nebenreaktionen verhindern und damit zur Kontrolle über die Polymerisation beitragen soll<sup>[276]</sup>.



Schema 2.8: Wechselwirkungen während der Initiation der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von TUS **21** und Aminoalkoholen (oben). Während des Kettenwachstums führt dieser Organokatalysator zu einem Gleichgewicht zwischen aktiven und passiven Kettenenden (unten). Reproduziert in Anlehnung an Lit.<sup>[269]</sup>.

Neben der direkten Synthese von Polypeptiden sind für diese Arbeit auch Ansätze zu entsprechenden Postpolymerisationsmodifikationen interessant, weshalb im Folgenden auf die Click-Chemie eingegangen wird.

## 2.5. Click-Chemie

Der Name „Click-Chemie“ wurde im Jahr 2001 durch die Gruppe um SHARPLESS eingeführt<sup>[277]</sup>. Das dahinterstehende Konzept ist entscheidend durch die Natur geprägt, welche in der Lage ist eine unglaubliche Vielfalt an Verbindungen darzustellen, wobei dafür im Grunde nur wenige Monomerbausteine zur Verfügung stehen. Diese Diversität wird in der Natur vor allem durch Verknüpfungen über Heteroatome erzielt. Dennoch ist die Natur auch sehr gut in der Lage C-C-Bindungen zu knüpfen, was auf synthetischer Basis eine echte Herausforderung darstellen kann. Basierend auf diesen grundlegenden Gedanken schlagen

---

SHARPLESS *et al.* vor, die Knüpfung von C-C-Bindungen möglichst der Natur zu überlassen<sup>[277]</sup>. Vielmehr sollen Verknüpfungen von einzelnen Bausteinen über Heteroatome entscheidend dazu beitragen molekulare Diversität zu erzeugen. Die hierfür verwendeten Bausteine und Reaktionen sollen in kleinem, als auch in großem Maßstab zuverlässig gute Synthesergebnisse erzielen. Aufgrund dessen wurden Kriterien definiert, die Reaktionen im Rahmen dieser „Click-Chemie“ erfüllen müssen. Die Reaktion soll breit anwendbar sein, sehr gute Ausbeuten ermöglichen, regioselektiv verlaufen, leicht erhältliche Ausgangsverbindungen benötigen, möglichst unempfindlich gegen Wasser und Sauerstoff sein, die Notwendigkeit einer anschließenden Chromatographie vermeiden, stabile Produkte liefern und in einem gut handhabbaren Lösungsmittel stattfinden<sup>[277]</sup>.

Die wohl bekannteste Reaktion die im Rahmen dieses Konzepts Verwendung findet und deshalb häufig mit Click-Chemie in Verbindung gebracht wird, ist die Cu(I) katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen. Die thermische Reaktion dieser beiden funktionellen Gruppen, welche Isomerengemische an 1,4- und 1,5-Triazolen liefert, wurde unter anderem bereits in den 1960er Jahren von HUISGEN *et al.* untersucht<sup>[278–280]</sup>. Die heute gängige Cu(I) katalysierte Variante wurde allerdings erst im Jahre 2002 durch die Gruppe um SHARPLESS<sup>[281]</sup> und durch die Gruppe um MELDAL<sup>[282]</sup> eingeführt. Diese führt regioselektiv zu 1,4-Triazolen<sup>[281]</sup>. (1,5-substituierte Triazole können unter Ru-Katalyse erhalten werden<sup>[283]</sup>.) Heute findet diese Cu(I) katalysierte Cycloaddition und damit das Konzept der Click-Chemie in verschiedensten Bereichen Anwendung<sup>[284,285]</sup>. Unter anderem ist ihre Verwendung zur Modifikation von Polypeptiden bekannt.

### 2.5.1. Click-Chemie an Polypeptiden

Mittlerweile sind zahlreiche Fälle bekannt, in denen Click-Chemie zur Modifizierung von Polypeptiden verwendet wurde. Einige solcher Beispiele sollen im Folgenden aufgezeigt werden. Unter anderem wurden Blockcopolymere synthetisiert, indem Homopolymere mit Azid- bzw. Alkin-Einheiten in den jeweiligen Endgruppen über Triazole verknüpft wurden. Dabei ist sowohl die Verknüpfung zweier Polypeptide möglich, als auch die Verknüpfung eines Polypeptids mit einem nicht peptidischen Polymer. Die benötigten definierten Endgruppen wurden dabei direkt im Laufe der Polymerisation, durch entsprechend funktionalisierte Initiatoren, in die Polypeptide eingebracht<sup>[286,287]</sup>. Des Weiteren wurden Postpolymerisationsmodifikationen in den Seitenketten von Polypeptiden über Click-Chemie vorgenommen. Um dies zu ermöglichen wurden verschiedene Synthesestrategien verwendet. Beispielsweise wurde zunächst PBLG 1L synthetisiert, welches anschließend unter sauren

Bedingungen und alkalischer Aufarbeitung zum Natriumsalz der Polyglutaminsäure umgesetzt wurde. Dieses wurde anschließend mit einem Azidoamin umgesetzt, wodurch Polypeptid **22** (Abbildung 2.16) erhalten wurde, welches letztlich eine weitere Modifizierung über Cu(I) katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition ermöglichte<sup>[288]</sup>. Im Rahmen einer weiteren Arbeit wurde zunächst ein Polyglutamat mit 3-Chlorpropanyl-seitenketten synthetisiert, welche im Anschluss an die Polymerisation mit Natriumazid umgesetzt wurden um Polypeptid **23** zu erhalten. Über die damit eingeführten Azidgruppen wurden anschließend Zuckereinheiten unter Triazolbildung in die Seitenketten des Polypeptids eingebracht<sup>[289]</sup>. RHODES und DEMING haben außerdem gezeigt, dass die Synthese von NCAs mit einer Azidgruppe in der Seitenkette möglich ist. Hierzu wurden die primären Aminogruppen von N-Carboxybenzyl-Lysin und N-Carboxybenzyl-Ornithin mittels Imidazol-1-sulfonyl-azid Hydrochlorid zu Aziden umgesetzt. Anschließend wurden die geschützten Aminosäuren unter Verwendung von Ghosez's Reagenz direkt in NCAs umgewandelt. Die letztlich resultierenden Polymere (**24** und **25**) konnten über Cu(I) katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition mit verschiedenen Alkin tragenden Resten versehen werden<sup>[243]</sup>.

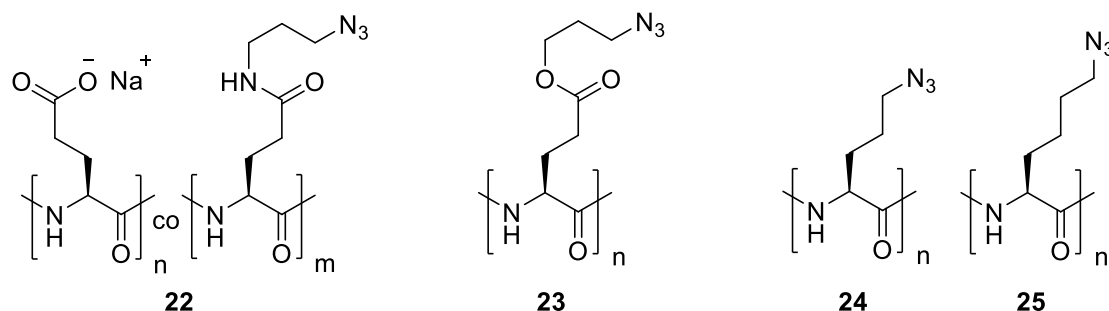


Abbildung 2.16: Polypeptide mit Azidgruppen in den Seitenketten, welche Postpolymerisationsmodifikationen unter Verwendung von Click-Chemie ermöglichen<sup>[243,288,289]</sup>.

Die umgedrehte Variante, bei der sich in der Seitenkette des Polymers ein terminales Alkin befindet, ist ebenso bekannt. ENGLER *et al.* synthetisierten zu diesem Zweck zunächst  $\gamma$ -Propargyl-L-Glutaminsäure Hydrochlorid. Anschließend wurde unter Verwendung von Triphosgen **18** das entsprechende NCA erhalten, welches einer Polymerisation unterzogen wurde. Über Cu(I) katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition konnte letztlich Polyethylenglycol an die Seitenketten angebracht werden<sup>[290]</sup>. Diese Synthesestrategie bzw. modifizierte Versionen wurden von weiteren Gruppen genutzt um verschiedenste Modifikationen über Poly- $\gamma$ -propargyl-L-glutamat **26** (Abbildung 2.17) vorzunehmen<sup>[291–293]</sup>. Neben diesem sind weitere Polymere bekannt, die ein terminales Alkin in der Seitenkette beinhalten. Beispielsweise

wurden Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxybenzyl)-L-glutamt (PPOBLG) **27L** und Poly- $\gamma$ -((4-propargyloxycarbonyl)-benzyl)-L-glutamt (PPCBLG) **28L** synthetisiert und erfolgreich für diverse Modifikationen herangezogen<sup>[294,295]</sup>. ZHAO *et al.* schlagen außerdem Copolymerisationen unter Verwendung eines NCAs mit terminalem Alkin vor, um weitere Diversität zu erzeugen<sup>[296]</sup>.

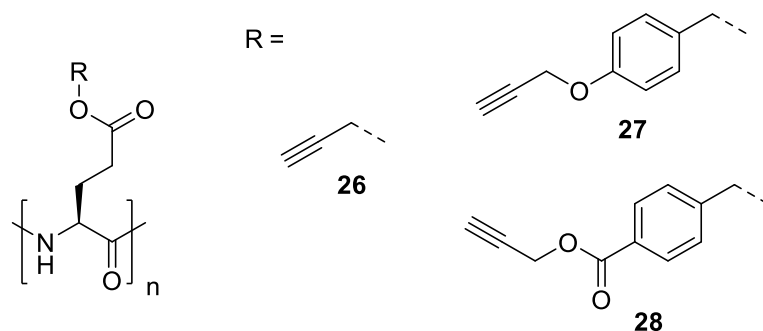


Abbildung 2.17: Polyglutaminsäurederivate mit Dreifachbindungen in der Seitenkette, welche Postpolymerisationsmodifikationen unter Verwendung von Click-Chemie ermöglichen<sup>[289,290,294,295]</sup>.

---

### 3. Aufgabenstellung

---

Diese Arbeit setzt sich mit der Entwicklung neuartiger Alignment Medien, welche zur RDC basierten Strukturaufklärung in organischen Lösungsmitteln herangezogen werden können, auseinander. Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt wurde, steckt großes Potential in dieser Art der Strukturaufklärung mittels NMR-Spektroskopie. Grundsätzlich müsste es sogar möglich sein, durch eine Vorhersage des Alignment Prozesses bzw. der daraus resultierenden Orientierungstensoren eine Bestimmung absoluter Konfigurationen durchführen zu können<sup>[45]</sup>. Eine solche Vorhersage wurde in einer ersten Arbeit<sup>[297]</sup> versucht, die Bestimmung einer absoluten Konfiguration ist bisher jedoch nicht gelungen, was auch darauf zurückzuführen ist, dass der Alignment Prozess bis heute nicht wirklich verstanden ist. Weitere Informationen, die das Verständnis des Alignment Prozesses verbessern, sind also von Relevanz. Diese Arbeit soll unter anderem dazu beitragen, dass gewisse Aspekte des Alignment Prozesses besser verstanden werden. Als Grundlage sollen dazu flüssigkristalline Phasen, basierend auf Polyglutamaten, dienen. Solche werden bereits erfolgreich als Alignment Medien verwendet und haben zahlreiche Anwendung gefunden<sup>[43,168,201]</sup>. Dies hängt vor allem mit der helikalen Sekundärstruktur dieser Polyglutamate zusammen, deren Helixgängigkeit durch die Konfiguration der entsprechenden Aminosäure gegeben ist. Hierdurch sind homochirale helikale Alignment Medien zugänglich, welche Enantiodifferenzierung ermöglichen. Welche Faktoren das Ausmaß dieser Enantiodifferenzierung festlegen, ist allerdings bisher nicht wirklich verstanden. Unter anderem kommt die Frage auf, wie sich eine chirale Seitenkette auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften eines solchen Polypeptids auswirkt, welche bereits in einer ersten Untersuchung behandelt wurde<sup>[190]</sup>. Um die Zusammenhänge verständlich zu machen, ist jedoch zunächst eine Betrachtung des Falles achiraler Seitenketten sinnvoll. Hierbei beruht die Enantiodifferenzierung auf diastereomorphen Wechselwirkungen zwischen Analyt und dem homochiralen helikalen Rückgrat des Polypeptids. Infolgedessen werden in einem Polypeptid mit homochiralem helikalem Rückgrat unterschiedliche Orientierungen für ein Enantiomerenpaar erhalten. Wird eines dieser Enantiomere aber im Polypeptid mit der L-Aminosäure und das andere Enantiomer im Polypeptid mit der D-Aminosäure gemessen, werden gleiche Orientierungen erhalten, da enantiomorphe Systeme vorliegen (siehe Abbildung 2.15). Wird nun eine chirale Seitenkette in ein Polyglutamat eingeführt, werden komplexere Zusammenhänge erhalten. Werden die chirale Seitenkette und die Helix der Polypeptide als separate Einheiten aufgefasst, wird eine zusätzliche Stelle für diastereomorphe Wechselwirkungen mit dem Analyt bereitgestellt. Die Betrachtung von

einem Enantiomer im Polypeptid mit der L-Aminosäure und dessen Vergleich mit dem anderen Enantiomer im Polypeptid mit der D-Aminosäure führt nun zu diastereomorphen Systemen (siehe Abbildung 3.1), sofern die Konfiguration der chiralen Seitenkette beibehalten wird.

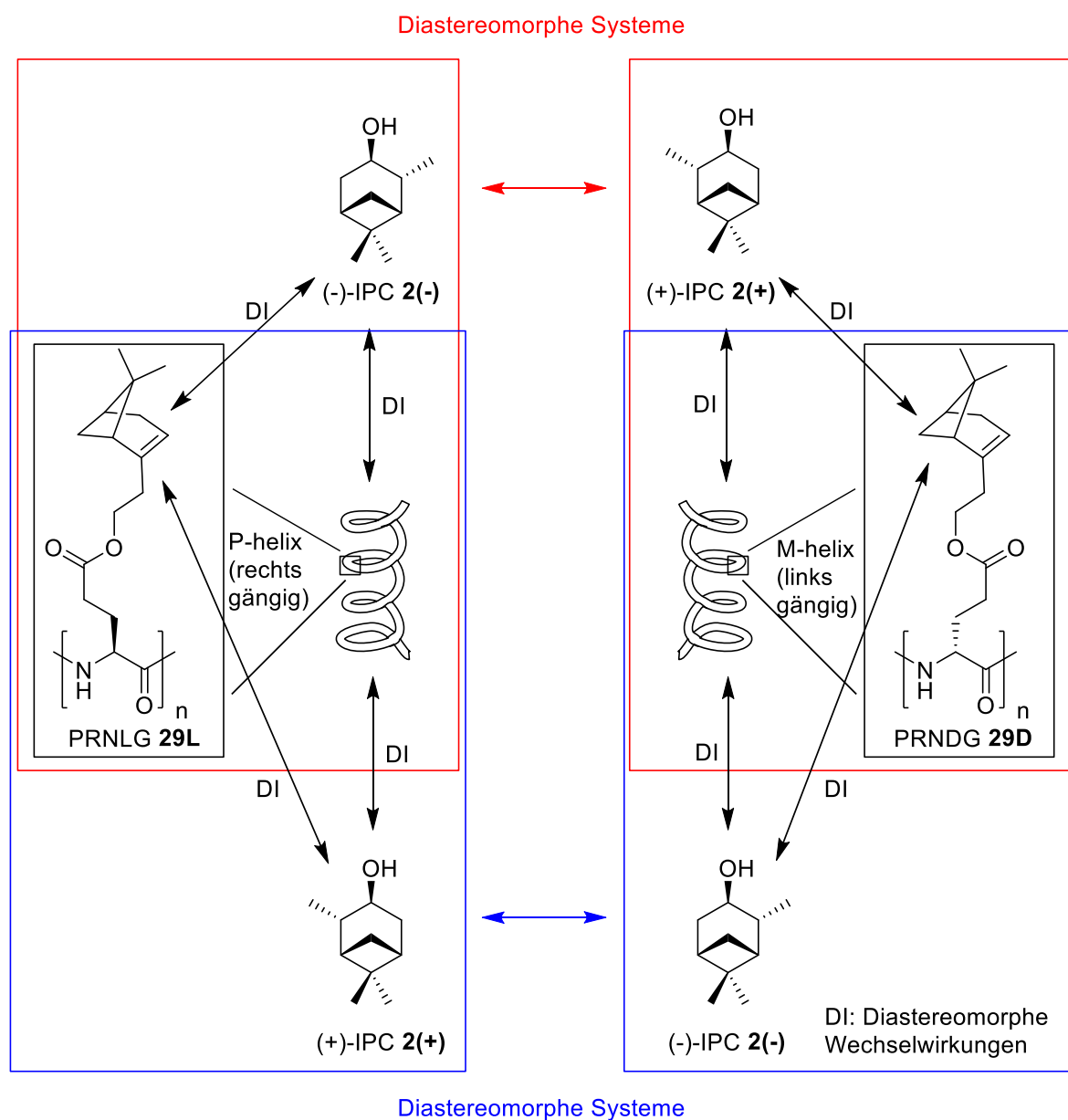


Abbildung 3.1: Mögliche diastereomorphe Wechselwirkungen zwischen den Analytmolekülen (2(+), 2(-)) und Polyglutamat basierten Alignment Medien mit einer chiralen Seitenkette (29L, 29D). Die roten und blauen Umrundungen zeigen jeweils Paarungen auf, welche aufgrund der chiralen Seitenkette in einem diastereomorphen Verhältnis zueinander stehen. Wäre die Seitenkette achiral, würde sich für diese Paarungen eine enantiomorphe Relation ergeben.



Wenn die Chiralität der Seitenkette einen Einfluss auf den Alignment Prozess hat, was erhofft wird, sollten nun unterschiedliche Orientierungen aufgrund des diastereomorphen Verhältnisses der Systeme erhalten werden. Insgesamt ergeben sich folglich vier Systeme ((+/-)-Analyt + Polyglutamat (SL/SD)) deren stereochemische Verhältnisse die Untersuchung des Einflusses der Chiralität der Seitenkette erlauben. Diesbezüglich wurden im Rahmen der bereits erwähnten Untersuchung unter anderem die Alignment Eigenschaften von Poly- $\gamma$ -S-2-methylbutyl-L-glutamat **5L** und dessen Diastereomer Poly- $\gamma$ -S-2-methylbutyl-D-glutamat **5D** betrachtet<sup>[190]</sup>. Um einen möglichen Einfluss der chiralen Seitenkette nachzuweisen, wurde die Enantiodifferenzierung von (+/-)-IPC (**2(+)**, **2(-)**) für beide diastereomere Polypeptide bestimmt. Hierbei wurden unterschiedliche  $\beta$ -Winkel, welche zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung herangezogen werden, für die beiden diastereomeren Polypeptide gefunden. Hieraus wurde geschlossen, dass es einen „matched“ und einen „mismatched“ Fall gibt, in denen Chiralität der Seitenkette und Chiralität des Rückgrates entweder zusammenwirken oder gegeneinander arbeiten. Der erreichte Unterschied im  $\beta$ -Winkel ( $\Delta\beta \approx 7^\circ$ ) zwischen den beiden Systemen ist jedoch relativ gering. Dies könnte mit der verwendeten Seitenkette zusammenhängen, welche relativ klein ist<sup>[190]</sup>. In der vorliegenden Arbeit soll deshalb eine größere sterisch anspruchsvollere chirale Seitenkette in ein Polyglutamat eingeführt werden. In der Literatur werden sterischen Aspekten große Einflüsse auf den Alignment Prozess zugewiesen<sup>[88,167]</sup>. In Kombination mit der Chiralität könnte das Ausmaß der erreichten Enantiodifferenzierung möglicherweise gesteigert werden, was ein Schlüsselschritt zur zielgerichteten Synthese von Alignment Medien darstellen könnte. Außerdem sollte der sterische Anspruch dazu beitragen, dass die Auswirkungen der Seitenkette auf den Alignment Prozess, im Vergleich zu denen des Rückgrates, erhöht werden und damit mögliche Effekte der Chiralität dieser Seitenkette verdeutlicht werden.

Um dieses Konzept zu überprüfen, soll demnach zunächst ein Polyglutamat mit sterisch anspruchsvoller chiraler Seitenkette synthetisiert werden. Hierfür soll ein geeigneter Syntheseplan entworfen werden, der ein entsprechendes Polypeptid nicht nur zugänglich macht, sondern ebenso in einem Maßstab durchgeführt werden kann, welcher ausreichend Polypeptid für dessen Anwendung als Alignment Medium liefert. Außerdem muss der Syntheseplan das entsprechend benötigte Diastereomer, welches aus D-Glutaminsäure **10D** aufgebaut ist, ebenfalls zugänglich machen. Weiterhin soll dabei beachtet werden, dass das entsprechende Polypeptid mit einer hohen Kettenlänge zur Verfügung stehen muss um gute Alignment Eigenschaften bereit zu stellen. Um überhaupt als Alignment Medium Verwendung zu finden, muss das Polypeptid in der Lage sein, eine flüssigkristalline Phase in organischen

Lösungsmitteln auszubilden, was entsprechend geprüft werden soll. Letztendlich sollen die Sekundärstruktur und die Alignment Eigenschaften des potentiell synthetisierten Polypeptids untersucht werden. Hierbei soll vor allem der Einfluss der Chiralität der Seitenkette auf den Alignment Prozess geklärt werden.

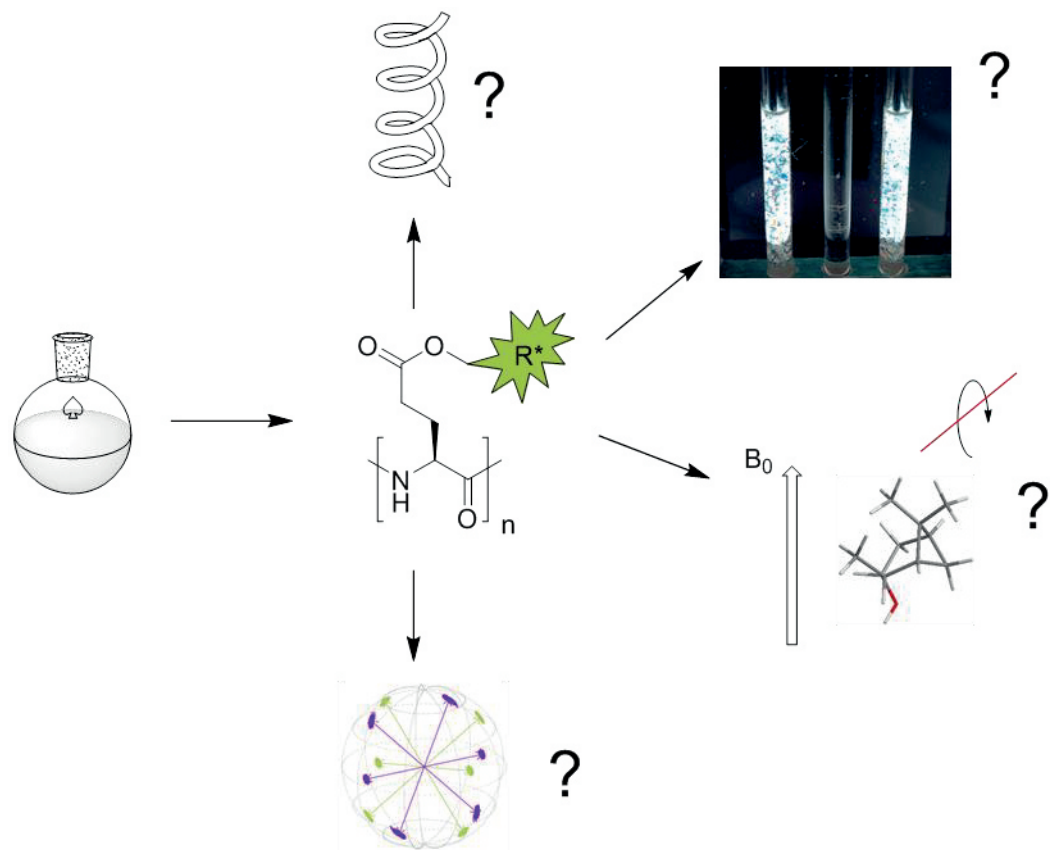


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Vorgehensweise. Im Anschluss an die Synthese, sollen die Eigenschaften des potentiell synthetisierten Polypeptids mit sterisch anspruchsvoller chiraler Seitenkette, in Bezug auf Sekundärstruktur, Flüssigkristallinität, Orientierungseigenschaften und Enantiodifferenzierung untersucht werden.

Um den Alignment Prozess generell zielgerichtet untersuchen zu können bzw. die Einflüsse verschiedener Seitketten besser verstehen zu können, wäre es von großem Vorteil, wenn möglichst viele Polyglutamate mit unterschiedlichen Seitenketten zugänglich gemacht werden könnten. Hierdurch könnten verschiedene Strukturmerkmale der Seitenketten, wie bspw. die bereits angesprochene Chiralität, systematisch untersucht werden. Die spezifische Synthese solcher Polyglutamate, welche die bereits angesprochenen Eigenschaften aufweisen sollen, stellt jedoch häufig eine große Herausforderung dar. In diesem Sinne ist es äußerst erstrebenswert eine Möglichkeit zu finden, welche eine einfache Variation der Seitenketten

ermöglicht. In der vorliegenden Arbeit soll deshalb, neben den Untersuchungen zum Einfluss der Seitenkettenchiralität, eine geeignete Methode gesucht werden, die dies ermöglicht.

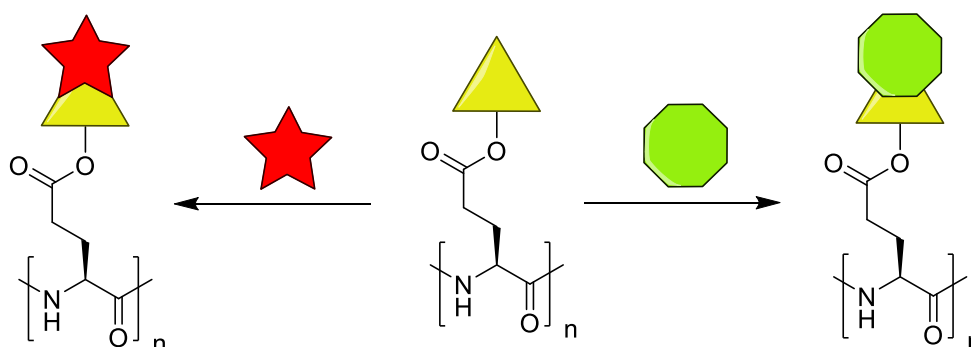


Abbildung 3.3: Prinzipiell sind zahlreiche Seitenkettenstrukturelemente über ein grundlegendes Polypeptid, welches Postpolymerisationsmodifikationen erlaubt, zugänglich.

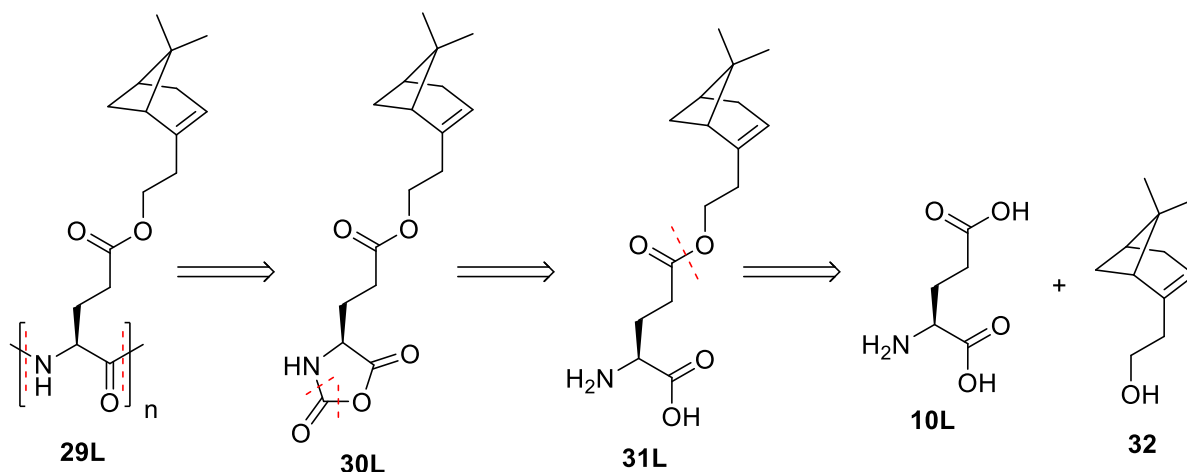
Ein geeigneter Ausgangspunkt scheint hierfür durch das Click-Chemie Konzept gegeben zu sein. Dieses wurde in der Literatur bereits erfolgreich zur Synthese einiger seitenkettensubstituierter Polyglutamate herangezogen<sup>[290–295]</sup>. Es sollte also möglich sein, eine bereits publizierte Syntheseroute zu verwenden um ein Polypeptid zu erhalten, welches anschließend gemäß entsprechenden Fragestellungen modifiziert werden kann. Hierdurch wäre ein vergleichsweise schnelles Screening verschiedener Seitenketten möglich. Außerdem könnten über diese Methode Seitenketten erhalten werden, welche nur schwer über den Einsatz entsprechender NCAs zugänglich sind. Dementsprechend soll in der vorliegenden Arbeit ein Polypeptid synthetisiert werden, welches zukünftig für Postpolymerisationsmodifikationen herangezogen werden kann. Im Anschluss an die Synthese sollen die Eigenschaften des Polypeptids im Hinblick auf dessen Verwendung als Alignment Medium untersucht werden.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

Dieser Abschnitt der vorliegenden Arbeit ist in zwei Teile aufgeteilt. Im ersten Teil wird über Arbeiten im Hinblick auf Polyglutamate mit chiralen Seitenketten berichtet. Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Synthese von Polyglutamaten, welche zu Modifizierungen im Rahmen des Click-Chemie Konzepts herangezogen werden können.

### 4.1. Untersuchungen zu Polyglutamaten mit chiralen Seitenketten

Wie in Abschnitt 3. beschrieben sollten im Rahmen dieser Arbeit unter anderem Polyglutamate mit sterisch anspruchsvollen (im Vgl. zur Seitenkette von PSMBLG **5L**) chiralen Seitenketten synthetisiert werden. Hierzu sind prinzipiell verschiedene Synthesevarianten denkbar. Es kann beispielsweise eine Post-polymerisationsmodifikation durchgeführt werden. Ein mögliches Problem können hierbei unvollständige Modifizierungsgrade darstellen. Dies ist im vorliegenden Fall vermutlich gegeben, da der erwünschte sterische Anspruch den erreichbaren Modifikationsgrad wahrscheinlich negativ beeinflusst. Eine geeignete Methode, welche bezüglich des Modifikationsgrades hohe Effizienz verspricht, ist das Click-Chemie Konzept, welches im zweiten Teil dieses Abschnitts verfolgt wird. Soll die Synthese jedoch direkt das gewünschte Polymer liefern, muss diese über die entsprechenden Monomere erfolgen. Hierdurch ergibt sich der im Folgenden dargestellte retrosynthetische Verlauf.



Schema 4.1: Retrosynthetische Zerlegung eines Polyglutamats mit chiraler Seitenkette (**29L**). Dieses kann letztlich auf L-Glutaminsäure **10L** und einen chiralen Alkohol **32** zurückgeführt werden.

Das Polypeptid **29L** lässt sich zunächst auf ein NCA **30L** zurückführen, welches wiederum auf einen entsprechenden Glutaminsäureester **31L** zurückgeführt werden kann. Dieser kann

letztlich in L-Glutaminsäure (**10L**) und den entsprechenden Alkohol **32** zerlegt werden. Variationen sind also in erster Linie durch die Verwendung verschiedener Alkohole möglich. Diesbezüglich werden im weiteren Verlauf der Arbeit Untersuchungen zu Polyglutamaten mit den folgenden Seitenketten beschrieben.

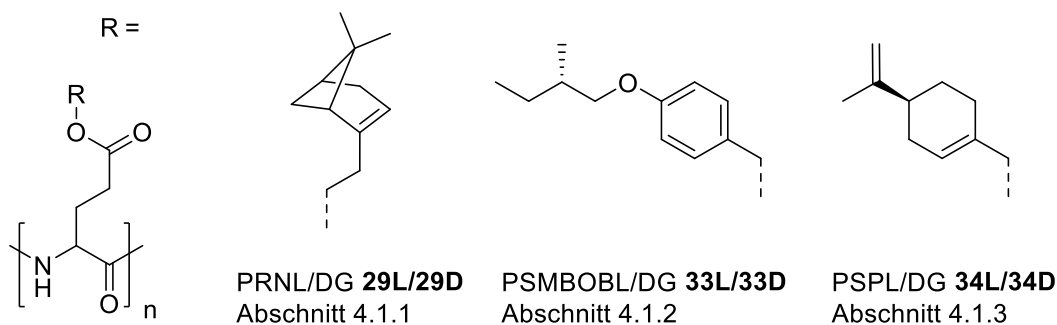


Abbildung 4.1: Strukturen der Polypeptide mit sterisch anspruchsvollen chiralen Seitenketten, welche in dieser Arbeit untersucht wurden.

#### 4.1.1. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -1*R*-nopyl-L/D-glutamat (PRNL/DG) **29L/29D**

Ein Alkohol der sowohl sterisch anspruchsvoll als auch chiral ist, ist 1*R*-(-)-Nopol (**32**). Dieser ist kommerziell verfügbar und kann preiswert in größeren Mengen erworben werden. Hierdurch kann auf die stereoselektive Synthese eines chiralen Alkohols verzichtet werden, was das Vorhaben erheblich vereinfacht. Der erste Syntheseschritt ist somit die Veresterung der L-Glutaminsäure (**10L**). Wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben muss diese aufgrund der beiden vorhandenen Carboxygruppen regioselektiv durchgeführt werden, wofür verschiedene Varianten zur Verfügung stehen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden mehrere dieser Varianten verfolgt, um entsprechende Glutaminsäureester zugänglich zu machen. Eine der elegantesten unter diesen Methoden ist die von ALBERT *et al.* eingeführte regioselektive Veresterung unter Verwendung des Tetrafluorborosäure-Diethylether-Komplexes<sup>[214]</sup>. Hierbei können entsprechende Ester in einem einzigen Reaktionsschritt erhalten werden. Nachteil dieser Methode ist allerdings, dass die Veresterung in dem zu veresternden Alkohol durchgeführt wird, welcher damit zugleich als Lösungsmittel, als auch als Reagenz dient und in einem großen Überschuss (ca. 18-fach) verwendet wird. Dies mag im Falle von günstigen Alkoholen, wie beispielsweise Ethanol, kein Problem darstellen, ist aber im Falle von spezielleren Verbindungen wie **32** durchaus unerwünscht<sup>[214]</sup>. Hierbei könnte durch eine potentielle Reisolation des verwendeten Alkohols Abhilfe geschaffen werden, weshalb die Methode aufgrund ihrer vergleichsweise einfachen Umsetzung dennoch in Betracht gezogen wurde. Eine weitere offene Frage, war die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Im Fall

---

von Alkohol **32**, welcher eine Doppelbindung enthält, wurden diese Bedenken bestätigt. Bei einem Versuch, bei dem L-Glutaminsäure **10L** in Anlehnung an Lit.<sup>[214]</sup> mit Alkohol **32** unter Anwesenheit von Tetrafluorborsäure umgesetzt werden sollte, war nach der Zugabe des Tetrafluorborsäure-Diethylether-Komplexes, eine heftige Reaktion und eine Braun-färbung der Reaktionslösung zu beobachten. Letztlich wurde eine nicht rührbare Masse erhalten. Diese Variante wurde deshalb nicht weiter in Betracht gezogen.

Die Synthese über Chlortrimethylsilan **11**, welche in einem Schritt erfolgt, scheint generell ungeeignet zu sein und wurde nicht getestet<sup>[217,219]</sup>. Nachteil dieser Methode ist unter anderem, dass ebenfalls große Überschüsse (ca. 50-fach) an entsprechendem Alkohol verwendet werden, da dieser auch hier als Lösungsmittel fungiert. In der Literatur wird zwar eine Abwandlung der Synthesvorschrift vorgeschlagen um diesem Problem entgegenzuwirken, allerdings wird diese nicht in Kombination mit Aminosäuren (ein Derivat (N-Benzolglycin) bildet die Ausnahme) verwendet, weshalb die Anwendbarkeit in diesem Kontext unklar ist<sup>[217]</sup>. Ein weiteres Problem kann durch die eigentliche Reaktion erwartet werden. Chlortrimethylsilan **11** soll zum einen als Quelle von trockenem HCl dienen und zugleich einen Wasserfänger darstellen. Es ist denkbar, dass die in Alkohol **32** vorhandene Doppelbindung, im Laufe der Reaktion über eine elektrophile Addition mit HCl reagiert, was eine unerwünschte Nebenreaktion darstellt. Weiterhin ist es ungünstig, dass die Reaktion lediglich die Hydrochloride der Aminosäuren liefert, was problematisch im weiteren Reaktionsverlauf sein könnte. Neben diesen Aspekten ist fraglich, weshalb die Reaktion überhaupt regioselektiv verlaufen soll. Das vorgeschlagene Reaktionsschema gibt keinen Aufschluss und es wird nichts weiteres darüber berichtet<sup>[217,219]</sup>.

Im Rahmen der Synthese von Polypeptid **29L** wurde außerdem die Verwendung der N-Phthaloylschutzgruppe in Betracht gezogen und getestet. Bei dieser Methode ist es ausreichend, Alkohole in äquivalenten Mengen bzw. in sehr geringen Überschüssen (1,1-fach) einzusetzen. Dafür ist jedoch eine vergleichsweise hohe Anzahl an Reaktionsschritten von Nöten (siehe Abbildung 4.2) <sup>[218,298]</sup>. Zunächst muss die N-Phthaloylschutzgruppe an die L-Glutaminsäure **10L** angebracht werden. Dieser Schritt erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[218]</sup>. Hierbei wurde L-Glutaminsäure **10L** unter Anwesenheit von Natriumcarbonat in Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und es erfolgte die Umsetzung mit N-Carbethoxyphthalimid **12**. Nach Filtration konnte das Produkt **13L** durch Protonierung unter Säurezugabe ausgefällt werden. Es ist bekannt, dass es hierbei zu Problemen bei der Kristallisation kommen kann. Durch Kühlung oder Kratzen mit Hilfe eines Glasstabes kann jedoch Abhilfe geschaffen werden<sup>[218]</sup>. Das Produkt **13L** konnte mit einer Ausbeute von 58 % in Form eines weißen Pulvers erhalten werden. Anschließend wurde das erhaltene Produkt

**13L** in Anlehnung an Lit.<sup>[218]</sup> dem Ringschluss zum Anhydrid **14L** unterzogen. Hierfür wurde dieses unter Erwärmung mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Ende der Reaktion ist durch das vollständige Auflösen des Feststoffs **13L** ersichtlich. Beim anschließenden Abkühlen können ebenfalls Probleme bei der Kristallisation des Produktes **14L** auftreten, weshalb eine Lagerung bei -30 °C über Nacht erfolgte. Hierdurch kann die Kristallisation herbeigeführt bzw. vervollständigt werden. Es wurde eine Ausbeute von 75 % erzielt. Anschließend folgt die eigentliche regioselektive Veresterung, welche in Anlehnung an Lit.<sup>[298]</sup> durchgeführt wurde. Hierbei wurde das zyklische Anhydrid **14L** durch direkte Umsetzung mit Alkohol **32** regioselektiv geöffnet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der daraus resultierende N-Phthaloyl-geschützte Ester **35L** mit einer Ausbeute von 98 % erhalten.

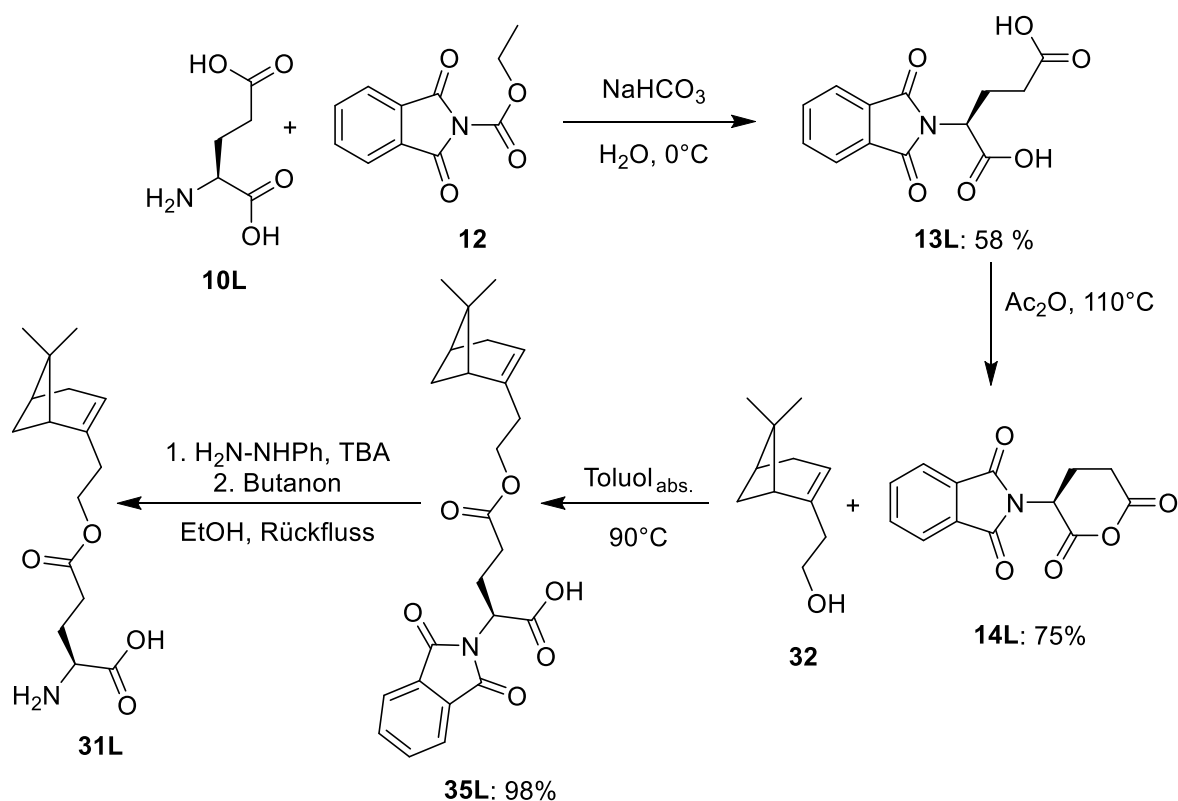


Abbildung 4.2: Prinzipielles Reaktionsschema zur Synthese von Verbindung **31L**.

Im Prinzip ist die erstrebte regioselektive Veresterung nun erfolgt, der letztlich benötigte Aminosäureester **31L** wird jedoch erst durch eine geeignete Entschützung erhalten. Diese wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[298]</sup> mittels Phenylhydrazin durchgeführt. Hierbei wurde der N-Phthaloyl-geschützte Ester **35L** mit Tributylamin und Phenylhydrazin in Ethanol gelöst. Die resultierende Mischung wurde zum Rückfluss erhitzt. Es resultierte ein Niederschlag, dessen Auftreten in der Literatur nicht erwähnt wird. Dieser wurde abfiltriert und mit Ethanol

gewaschen. Aufgrund der NMR-Spektren des Feststoffes ist davon auszugehen, dass es sich dabei um die abgespaltene Schutzgruppe handelt.

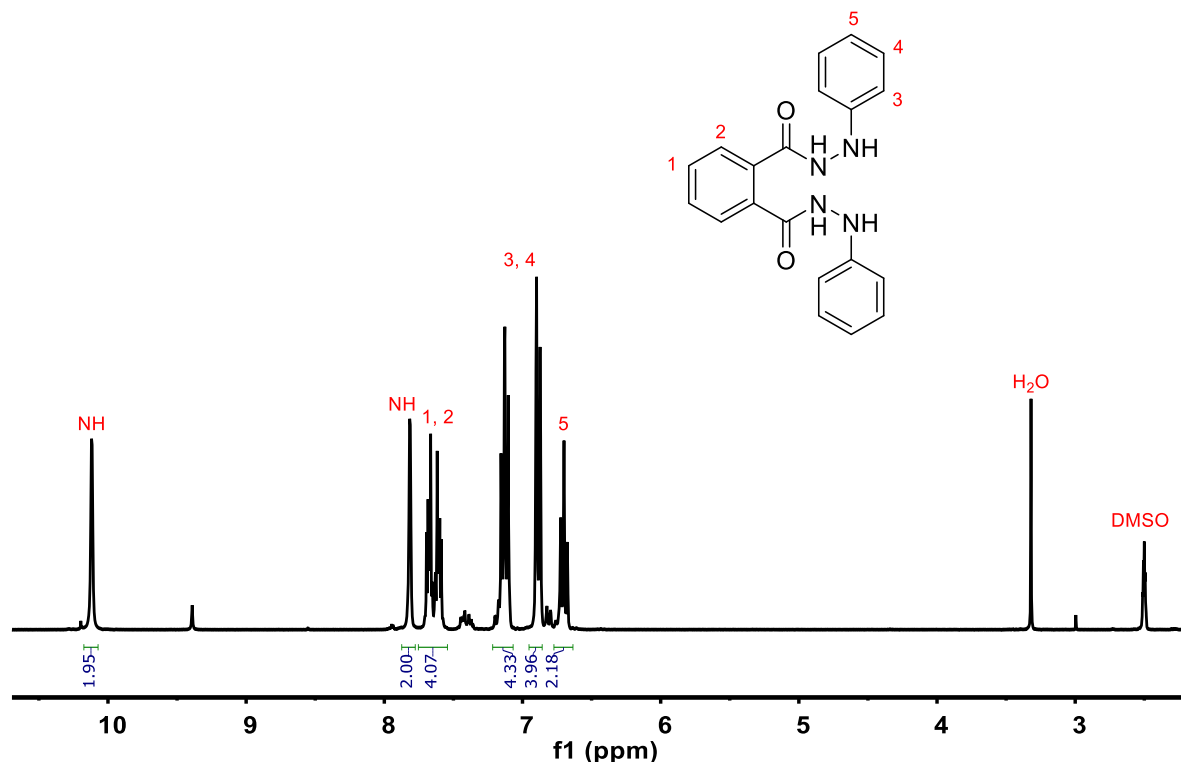


Abbildung 4.3: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der mit Phenylhydrazin abgespaltenen N-Phthaloyl-Schutzgruppe.

Die erhaltene Lösung wurde anschließend wie in der Literatur vorgesehen mit Butanon versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit der ursprünglich vorgesehenen Menge an Ethanol versehen und anschließend mit Essigsäure versetzt. Hierbei wurde entgegen der Erwartungen<sup>[298]</sup> jedoch kein Niederschlag erhalten. Deshalb wurde das Lösungsmittel entfernt, wodurch jedoch lediglich ein roter öliges Rückstand erhalten wurde. Dieser wurde einer chromatographischen Trennung unterzogen. Anhand der erhaltenen Fraktionen konnte das Produkt jedoch nicht identifiziert werden. Aufgrund dieser Schwierigkeiten bei der Entschützung mittels Phenylhydrazin wurde eine alternative Entschützungsstrategie benötigt. Eine solche ist durch die Verwendung von Hydrazinhydrat gegeben, welche in Anlehnung an Lit.<sup>[218]</sup> durchgeführt wurde. Hierbei wurde der N-Phthaloyl-geschützte Ester **35L** zunächst mit Ethanol und Hydrazinhydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend unter Rückfluss erhitzt, wobei eine feste voluminöse Masse entstanden ist. Diese Beobachtung



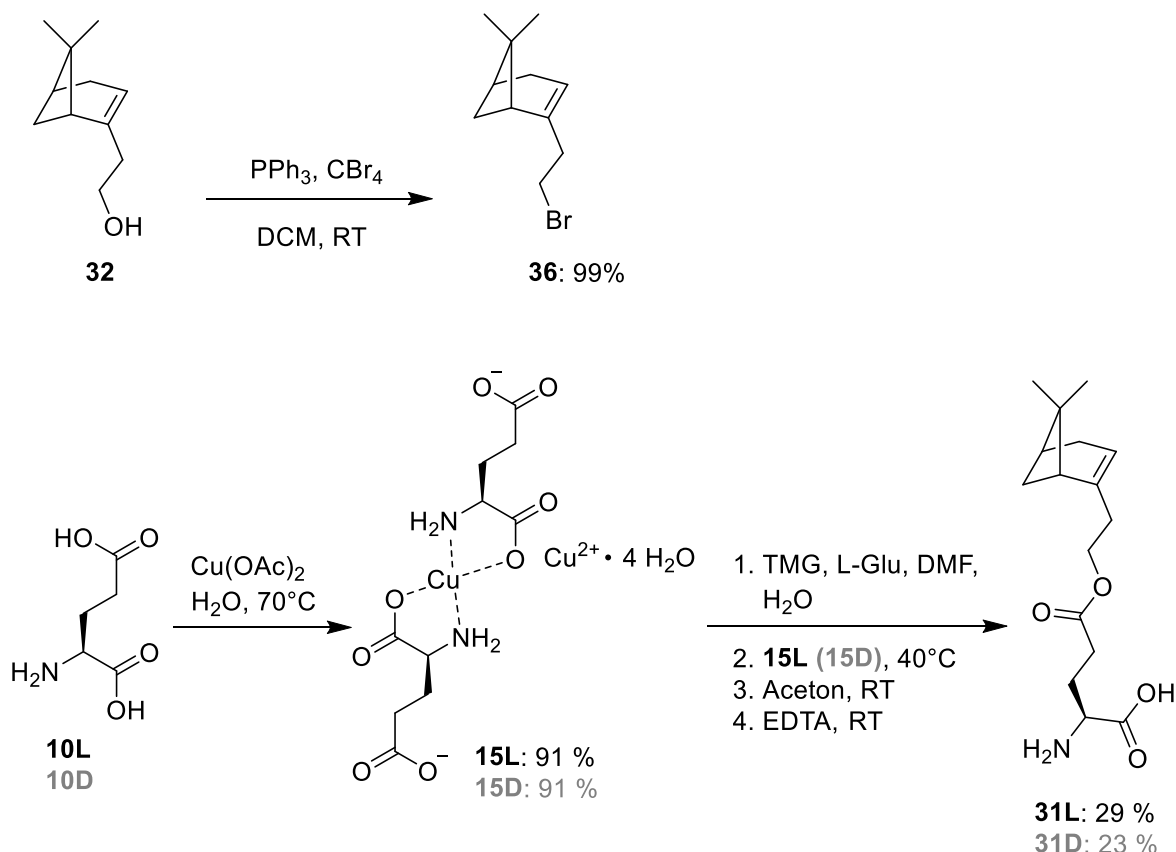
wurde in der Literatur nicht beschrieben. Deshalb wurde das Volumen an zugegebenem Ethanol verdreifacht. Dennoch konnte der voluminöse Niederschlag nicht in Lösung gebracht werden. Folglich wurde eine Filtration durchgeführt, wodurch der Niederschlag in Form eines weißen Feststoffes isoliert werden konnte. Eine NMR Untersuchung des Feststoffes lässt vermuten, dass es sich dabei um eine Mischung aus Produkt **31L** und der abgespaltenen Schutzgruppe handelt. Dieses Gemisch zeigte mäßige Löslichkeit in sehr polaren Lösungsmitteln wie Wasser, Aceton und Methanol. Um eine Trennung zu erwirken wurden Versuche zur Umkristallisation in verschiedenen Lösungsmitteln (Wasser, Aceton, MeOH, EtOH) bzw. Lösungsmittelgemischen (Wasser/MeOH (1:1), Wasser/MeOH (3:1), EtOAc/MeOH (1:1), EtOAc/MeOH (2:1), EtOH/MeOH (1:1)) vorgenommen. Hierbei wurden sowohl die erhaltenen Feststoffe, als auch die erhaltenen Rückstände aus den jeweiligen Lösungen untersucht. Dabei konnten allerdings keine Erfolge verzeichnet werden. Lediglich die abgespaltene Schutzgruppe konnte in reiner Form erhalten werden. Außerdem wurde eine chromatographische Auftrennung unter Elution mit KOH (0,2 mol/l) versucht. Die erhaltenen Fraktionen wurden anschließend mit HCl angesäuert um eine Fällung zu bewirken. Hierdurch konnte Feststoff isoliert werden, bei dem es sich jedoch um die abgespaltene Schutzgruppe handelte. Die Schwierigkeiten bei der Trennung des Produktgemisches könnten durch das Vorliegen von Salzen erklärt werden, welche durch das Produkt und die abgespaltene Schutzgruppe ausgebildet werden. Von einer solchen Salzbildung wird auch in der Literatur berichtet, wobei keine Verfahren zu deren Trennung beschrieben werden<sup>[298]</sup>. Letztlich wurde die in Lit.<sup>[218,299]</sup> beschriebene Versetzung mit HCl, welche aufgrund einer denkbaren Zersetzung des Esters, als auch aufgrund der möglichen Reaktion mit der Doppelbindung eigentlich vermieden werden sollte, getestet. Hierbei wurde die Produktmischung in Anlehnung an Lit.<sup>[218]</sup> mit Ethanol und mit HCl (0,1 mol/l) versetzt und gerührt. Der resultierende Feststoff wurde isoliert, hierbei handelte es sich um die abgespaltene Schutzgruppe. Das Lösungsmittel der verbleibenden Mischung wurde entfernt. Das Produkt konnte anhand des erhaltenen Rückstands jedoch nicht identifiziert werden. Weitere Versuche zur Trennung des Gemisches bzw. zur Abspaltung der N-Phthaloyl-Schutzgruppe wurden zugunsten von Untersuchungen zu einer weiteren Veresterungsstrategie nicht unternommen. Die Verwendung eines Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L** ist eine weitere vielversprechende Methode zur selektiven Veresterung von L-Glutaminsäure **10L** (siehe Schema 4.2), welche zur Synthese von Polypeptid **29L** angewendet wurde<sup>[215]</sup>. Hierbei ist zu beachten, dass die  $\gamma$ -Carboxygruppe der L-Glutaminsäure **10L** im Rahmen der Veresterung als Nucleophil fungiert. Deshalb kann Alkohol **32** nicht direkt in der Veresterung eingesetzt

---

werden, es wird stattdessen ein entsprechendes Halogenderivat für die Umsetzung benötigt. Hierdurch ergibt die Einschränkung, dass Alkohole bzw. Halogenderivate bei denen diese funktionellen Gruppen direkt mit dem asymmetrischen Kohlenstoff verbunden sind, nur mit Bedacht verwendet werden können. Dies folgt aus der Tatsache, dass das Halogen als Abgangsgruppe fungiert und dadurch im Verlaufe der Reaktion eine Racemisierung (für Reaktionen nach dem  $S_N1$  Mechanismus) der Konfiguration des Stereozentrums denkbar ist. Ein solches Problem ist bei Alkohol **32**, jedoch nicht gegeben. Dieser wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[300]</sup> über eine Appel-Reaktion in das entsprechend benötigte Bromalken überführt (siehe Schema 4.2). Hierbei wurde Alkohol **32** mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff umgesetzt. Das dabei entstehende Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid wurde durch eine Kombination aus Fällung und Filtration über Kieselgel mittels *n*-Hexan entfernt. Reste an Bromoform, welches ein weiteres Nebenprodukt der Reaktion darstellt, können durch ausgiebiges Einrotieren entfernt werden. Infolge des inerten Charakters des Bromoforms wurden allerdings auch keine Nebenreaktionen während der Veresterung bei dessen Anwesenheit beobachtet. Bei der Synthese von Bromalken **36** konnte eine Ausbeute von 99 % erzielt werden.

Außerdem ist die Synthese des Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L**, indem sowohl die Aminogruppe als auch die  $\alpha$ -Carboxygruppe komplexiert vorliegen, wodurch die Regioselektivität in der Veresterung erreicht wird, von Nöten. Die Reaktion wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[215]</sup> durchgeführt. Hierbei wurde L-Glutaminsäure **10L** unter Erwärmung mit Kupfer(II)acetat umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für zwei Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt, um eine möglichst vollständige Kristallisation zu erreichen, bevor die letztliche Isolation des Produktes **15L** via Filtration erfolgte. Die Synthese des Kupferkomplexes **15L** wurde im Rahmen dieser Arbeit mehrfach durchgeführt, wobei unterschiedliche Kristallgrößen und leicht unterschiedliche Varianten an Blautönen des resultierenden Produktes **15L** erhalten wurden. Diesbezüglich wurden jedoch keine negativen Einflüsse auf den weiteren Reaktionsverlauf festgestellt. Es wurde eine Ausbeute von 91 % erzielt.

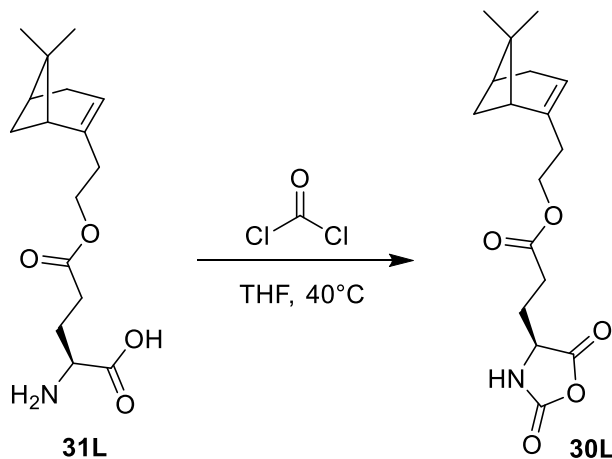
Die eigentliche Veresterung wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[215,295]</sup> durchgeführt. Hierbei wurde zunächst das Gegenion des Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L** durch *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin (TMG) ausgetauscht.



Schema 4.2: Reaktionsschema zur Synthese des Esters **31L** unter Verwendung des Glutaminsäure-Kupfer-(II)-komplexes **15L**. Die Ausbeuten zur Synthese des Esters **31D**, welcher analog synthetisiert wurde, sind in Grau gegeben.

Anschließend erfolgte die Umsetzung mit dem Bromalken **36**. Die resultierende Reaktionsmischung wurde anschließend in Aceton überführt wodurch die Cu(II)-geschützte Form des Esters **31L** in Form eines feinen Niederschlags erhalten werden konnte. Zur Entfernung des Kupfers wurde diese komplexierte Spezies mit einer EDTA-Lösung versetzt und gerührt. Im Anschluss an die Filtration dieser Suspension wurde mehrfach mit Wasser nachgewaschen um eine möglichst vollständige Entfernung des Kupfers zu gewährleisten. Letztendlich wurde eine Umkristallisation durchgeführt, wodurch das Produkt **31L** mit einer Ausbeute von 29 % erhalten werden konnte. Im Vergleich zur Literatur<sup>[215]</sup> (Ausbeuten von 52-81 %) ist diese Ausbeute eher gering. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass Halogenalken **36** in der Literatur<sup>[215]</sup> nicht verwendet wurde, weshalb ein direkter Vergleich nicht gegeben ist. Letztendlich kann der gewünschte Ester **31L** also durch regioselektive Veresterung unter Verwendung des Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L** und Entschützung via EDTA erhalten werden, was einen bedeutenden Erfolg in diesem notwendigen Schritt auf dem Weg zur Synthese des Polymers **29L** darstellt.

Im Anschluss an die Veresterung folgt die Synthese des NCAs **30L**, welches das Monomer für die darauffolgende Polymerisation ist. Diese wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[301]</sup> durchgeführt. Hierbei wurde der Ester **31L** in THF<sub>abs.</sub> unter Argon mit Phosgen **16** umgesetzt (Schema 4.3).



Schema 4.3: Synthese des NCAs **30L** unter Verwendung von Phosgen **16**.

Zur Dosierung des Phosgens **16** wurde eine entsprechende Maßlösung des Reagenzes (20 %) in Toluol verwendet. Diese ermöglichte außerdem einen sicheren und komfortablen Umgang, was in Anbetracht der hohen Toxizität des Phosgens **16** von entscheidender Bedeutung ist. Im Anschluss an die Reaktion, erfolgten unter anderem Versuche zur Fällung des NCAs. Die Fällung von NCAs wird in der Regel in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> durchgeführt. Dabei wurde hier jedoch lediglich ein braunes Öl, anstatt feiner Kristalle, erhalten. Es sei angemerkt, dass die Reaktion mehrfach durchgeführt wurde und diese Beobachtung kein Einzelfall war. Eine Abkühlung auf ca. -50 °C führte ebenfalls nicht zur Kristallisation. Deshalb wurde das Verhalten des NCAs **30L** in weiteren Lösungsmitteln untersucht. In *n*-Pentan<sub>abs.</sub> wurde ebenfalls ein braunes Öl erhalten. Löslichkeit des NCAs **30L** wurde in Toluol<sub>abs.</sub>, DCM<sub>abs.</sub>, EtOH und Ethylacetat<sub>abs.</sub> festgestellt. Weiterhin wurde das Verhalten in Wasser untersucht, indem ebenfalls ein Öl erhalten wurde. Diese Beobachtungen lassen keine weiteren Schlussfolgerungen zu. Aufgrund der Misserfolge bei der Fällung wurde versucht, eine Kristallisation des NCAs durch Überschichten gemäß Lit.<sup>[91]</sup> herbeizuführen. Hierzu wurde das NCA in THF<sub>abs.</sub> aufgenommen und anschließend langsam über eine Spritzenpumpe mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überschichtet. Das resultierende zweiphasige System soll eine diffusionskontrollierte Kristallisation bewirken. Eine solche war jedoch nicht zu verzeichnen, stattdessen wurde lediglich die Abscheidung eines Öls beobachtet. Dieses Ausbleiben der Kristallisation bringt einige Schwierigkeiten mit sich und ist deshalb unerwünscht. Dies hängt mit der Reinheit der NCAs zusammen, welche

---

entscheidend für den Polymerisationserfolg ist. Im Falle von kristallinen NCAs kann eine Steigerung der Reinheit durch mehrfache Umkristallisationen erreicht werden. Bei ölartigen NCAs ist dies jedoch nicht möglich, weshalb sich deren Aufreinigung erheblich schwieriger gestaltet. Um diesem Problem entgegenzuwirken wird von POCHÉ *et al.* eine Extraktion der NCAs mit Wasser bei 0 °C empfohlen<sup>[302]</sup>. Hierbei wird jedoch eine weitere Schwierigkeit beschrieben: NCAs mit Seitenketten, die mehr als acht C-Atome beinhalten, neigen im Rahmen der Extraktion zur Ausbildung von Emulsionen, welche die Phasentrennung erheblich erschweren. Hierdurch wird die Kontaktzeit mit Wasser erhöht, dessen Eintragung ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, da dieses wiederum zu unerwünschten Reaktionen mit dem NCA führen kann. Deshalb wurde diese Methode nicht zur Aufreinigung von NCA **30L** herangezogen (die Methode wurde jedoch im Rahmen der in Abschnitt 4.1.2 beschriebenen Untersuchungen getestet).

Eine Alternative ist die Chromatographie unter inerten Bedingungen gegeben<sup>[303]</sup>. Hierdurch sollen laut Literatur Reinheiten erhalten werden können, welche die Synthese langer Polypeptide (ca. 50000 g/mol) erlauben. Um inerte Bedingungen während der Chromatographie zu gewährleisten, kann die Durchführung unter Verwendung von Schlenk-Techniken<sup>[190,304]</sup> oder in einer Glovebox<sup>[303]</sup> erfolgen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden beide Methoden getestet. Das verwendete Kieselgel wurde zunächst im Trockenschrank (100 °C) und anschließend bei 150 °C im Vakuum getrocknet. Im Falle der öligen NCAs wurde im Rahmen dieser Arbeit eine sehr geringe Stabilität beobachtet, weshalb auf eine Lagerung dieser Verbindungen verzichtet werden sollte. Deshalb wurde die Synthese des eingesetzten NCAs **30L** immer unmittelbar vor der jeweiligen Chromatographie durchgeführt. Die Chromatographie unter Verwendung von Schlenk-Techniken wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[304]</sup> durchgeführt. Hierbei wurde das Kieselgel trocken auf die Säule aufgetragen und anschließend mit Lösungsmittel versetzt. Hierdurch wurden Luftblasen im Kieselgel erhalten, welche nicht entfernt werden konnten und eine potentielle Verschlechterung der Trennleistung bewirken können. Die Säule könnte auch nass gepackt werden, allerdings ist dies unter Verwendung von Schlenk-Techniken sehr aufwendig. Im Vergleich dazu konnte die Säule innerhalb der Glovebox sehr einfach nass gepackt werden, wodurch Luftblasen im Kieselgel vermieden werden konnten. Ein weiterer Vorteil der Chromatographie unter inerten Bedingungen innerhalb der Glovebox, ist der vergleichsweise einfache Wechsel der Vorlagekolben, welcher im Falle des Aufbaus unter Verwendung von Schlenk-Techniken deutlich aufwendiger ist. Letztlich bringen beide Arten der Chromatographie Vor- und Nachteile mit sich. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Durchführung in der Glovebox

favorisiert. Die durchgeführten Versuche zur chromatographischen Aufreinigung von NCA **30L** sind in Tabelle 4.1.1 aufgeführt.

Tabelle 4.1.1: Versuche zur Aufreinigung von NCA **30L** durch Chromatographie unter inerten Bedingungen.

Ansatz	Methode	Eluent	Gradient	Ausbeute in %
MAJ0357	Schlenk	EtOAc/ <i>n</i> -Hexan	1/1->1/0	41
MAJ0398	Glovebox	EtOAc/ <i>n</i> -Hexan	1/2->1/1	26
MAJ03137	Glovebox	EtOAc/ <i>n</i> -Hexan	1/5->5/1	80

Aus den erhaltenen Fraktionen wurde NCA **30L** nach wie vor in Form eines Öls isoliert. Dieses war jedoch klar und farblos bis leicht gelb. Eine ähnliche Beobachtung wird auch in Lit.<sup>[303]</sup> beschrieben. Diese rein optische Beurteilung war demnach durchaus positiv. Die erhaltenen teilweise niedrigen Ausbeuten lassen eine Zersetzung des NCAs im Kieselgel vermuten. Im Vergleich dazu wird für andere NCAs in Lit.<sup>[303]</sup> von Ausbeuten von 59-97 % berichtet und in Lit.<sup>[304]</sup> von Ausbeuten von 26-45 %. Das erhaltene NCA **30L** wurde direkt zur Polymerisation herangezogen.

Neben den Versuchen zur Chromatographie unter inerten Bedingungen wurde die Aufreinigung des NCAs durch Schütteln mit Kieselgel getestet. Das zugrunde liegende Verfahren wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[305]</sup> durchgeführt. In Lit.<sup>[305]</sup> wird unter anderem beschrieben, dass die Reinheit von NCAs durch deren Kontakt mit Kieselgel gesteigert werden kann. Hierfür kann das NCA in einem unpolaren Lösungsmittel mit Kieselgel gerührt werden, welches anschließend durch Filtration entfernt werden kann. Es wird berichtet, dass durch diesen Prozess auch eine Entfärbung der NCAs erreicht werden kann. Um diese Variante der Aufreinigung möglichst einfach und komfortabel mit kleinen Mengen an NCA durchführen zu können, wurde eine Spritze mit innenliegendem Spritzenfilter (Abbildung 6.2) verwendet. Diese wurde mit Kieselgel bestückt und ermöglichte eine einfache Aufnahme des gelösten NCAs. Durch Schütteln der Spritze wurde die gewünschte Durchmischung der Komponenten erzielt. Durch den integrierten Spritzenfilter ist eine komfortable Abtrennung des Kieselgels möglich, wodurch eine zeitaufwändige Filtration via Schlenk-Techniken vermieden werden kann. Durch eine anschließende Entfernung des Lösungsmittels wurde eine Reisolation des NCAs erreicht. Im Falle von NCA **30L** konnte unter Verwendung dieser Methode jedoch keine vollständige Entfärbung erzielt werden. Das über diese Methode behandelte NCA **30L** wurde in Form eines leicht braunen klaren Öls mit einer Ausbeute von 78 % erhalten. Dieses wurde ebenfalls zur Polymerisation herangezogen.

Im Rahmen der Polymerisation wurden verschiedene Initiatoren getestet. Triethylamin bewirkt einen Polymerisationsverlauf über den „activated monomer mechanism“ (Schema 2.4). Diese verläuft folglich unkontrolliert und führt zu breiten Molekulargewichtsverteilungen. Weiterhin ist jedoch bekannt, dass Triethylamin zu hohen Molekulargewichten führt<sup>[245,247]</sup>. So können lange Polymerketten unter Verwendung von Triethylamin auch bei geringen Monomer zu Initiator Verhältnissen erhalten werden. Diese Aspekte machen die Verwendung von Triethylamin attraktiv, wenn lange Polypeptide gewünscht sind, aber eine geringere Reinheit der NCAs aufgrund der nicht möglichen Rekristallisation wahrscheinlich ist. Im AK Thiele wurde herausgefunden, dass sehr hohe Molekulargewichte neben einer zunehmenden Viskosität der resultierenden LLC-Phasen, auch lange Equilibrationszeiten im Spektrometer mit sich bringen können<sup>[306]</sup>. Deshalb ist die Verwendung von Triethylamin mit Vorsicht zu genießen, weshalb das Initiatorsystem aus DMEA und TUS **21** gemäß Lit.<sup>[269]</sup> ebenfalls getestet wurde. Hierdurch sollten außerdem potentielle spezifische Probleme aufgrund des „activated monomer mechanism“ ausgeschlossen werden. Die Daten der durchgeführten Versuche zur Polymerisation von NCA **30L** sind in Tabelle 4.1.2 zusammengefasst.

Tabelle 4.1.2: Polymerisationsparameter der Versuche zur Polymerisation von NCA **30L**.

An-satz	NCA	LöMi (abs.)	Initiator	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	M <sub>n</sub> <sup>[e]</sup> in g/mol	PDI	M <sub>theo</sub> in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 0359	MAJ 0357	THF	Et <sub>3</sub> N	100	33	n.b. <sup>[d]</sup>	n.b. <sup>[d]</sup>	0,92 · 10 <sup>4</sup>	33
MAJ 03102	MAJ 0398	THF	Et <sub>3</sub> N	100	100	4,33 · 10 <sup>5</sup>	2,44	2,77 · 10 <sup>4</sup>	23
MAJ 03136	MAJ 03135	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA (Et <sub>3</sub> N)	500	70 (50) <sup>[c]</sup>	1,27 · 10 <sup>5</sup>	1,40	1,39 · 10 <sup>4[c]</sup>	63
MAJ 03140	MAJ 03137	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	100	100	7,49 · 10 <sup>4</sup>	2,30	2,77 · 10 <sup>4</sup>	47
MAJ 03141	MAJ 03137	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	167	1,28 · 10 <sup>5</sup>	1,50	4,63 · 10 <sup>4</sup>	45

[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Bezogen auf die zugegebene Menge an Triethylamin.

[d] Aufgrund schlechter Löslichkeit nach Lagerung bei RT war keine GPC möglich.

[e] Die Bestimmung erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards., was ein Grund für Abweichungen zu M<sub>theo</sub> sein kann.

---

Der Reaktionsverlauf der Polymerisationen wurde mittels ATR-IR kontrolliert. Im Falle mancher Polymerisationen war mehrfache Initiation erforderlich um eine Reaktion zu erreichen. Diese Tatsache deutet auf eine Deaktivierung des Initiators hin. Die erreichten niedrigen Ausbeuten, welche auch im Falle der Polymerisationen erhalten wurden, in denen keine mehrfache Initiation nötig war, deuten wiederum auf Kettenabbruchreaktionen bzw. auf sonstige Nebenreaktionen hin. Die erhaltenen Molekulargewichte sind in allen Fällen deutlich höher als die theoretisch erwarteten Molekulargewichte, was ebenfalls ein Indiz für das Quenching des Initiators sein kann. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass der Vergleich der bestimmten Molekulargewichte mit den theoretisch erwarteten mit Bedacht zu betrachten ist. Die Bestimmung der Molekulargewichte erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards. Hierdurch ist der Vergleich der synthetisierten Polymere untereinander gegeben, allerdings sind Abweichungen zu den theoretischen Werten durchaus denkbar. Wahrscheinlich sind die Schwierigkeiten im Rahmen der Polymerisationen auf die Reinheit der NCAs zurückzuführen, welche demnach trotz aufwendiger Chromatographie unter inerten Bedingungen, als auch unter Schütteln mit Kieselgel, nicht ausreichend gesteigert werden konnte. Letztlich konnten zwar Polymerisationen erreicht werden, allerdings scheint eine gezielte Reproduktion schwierig zu sein. Dies wäre jedoch insbesondere im Hinblick auf die gezielte Untersuchung des Alignment Prozesses und eine Anwendung als Alignment Medium wünschenswert. Nichtsdestotrotz wurden die erhaltenen Polymere im Hinblick auf ihre Verwendung als Alignment Medien weiter untersucht. Hierdurch sollte vor allem geklärt werden, ob diese überhaupt die diesbezüglich benötigten Eigenschaften zeigen.

Die Sekundärstruktur des PRNLGs **29L**, welche bezüglich der enantiodifferenzierenden Eigenschaften von großem Interesse ist, wurde mittels CD-Spektroskopie untersucht. Hierzu wurden THF als auch 1,1,2,2-Tetrachlorethan (TCE) als Lösungsmittel verwendet. Die Verwendung von THF ist sinnvoll, da dieses keinen cut off in der für  $\alpha$ -helikale Strukturen interessanten Region (ca. 220 nm) zeigt. TCE wurde verwendet, weil es sich dabei um ein chloriertes Lösungsmittel handelt, und der cut off durch Verwendung von 0,01 mm Küvetten umgangen werden kann. Ein chloriertes Lösungsmittel wurde auch im Rahmen der NMR Messungen verwendet. Die erhaltenen CD-Spektren sind in Abbildung 4.4 dargestellt. Für beide Lösungsmittel wird ein negativer Cotton-Effekt im Bereich von 220 nm beobachtet, welcher auf eine rechtsgängig helikale Struktur des Polypeptids hindeutet. Diese ist charakteristisch für Polyglutamate, welche die L-konfigurierte Aminosäure im Rückgrat tragen<sup>[94,190]</sup>.



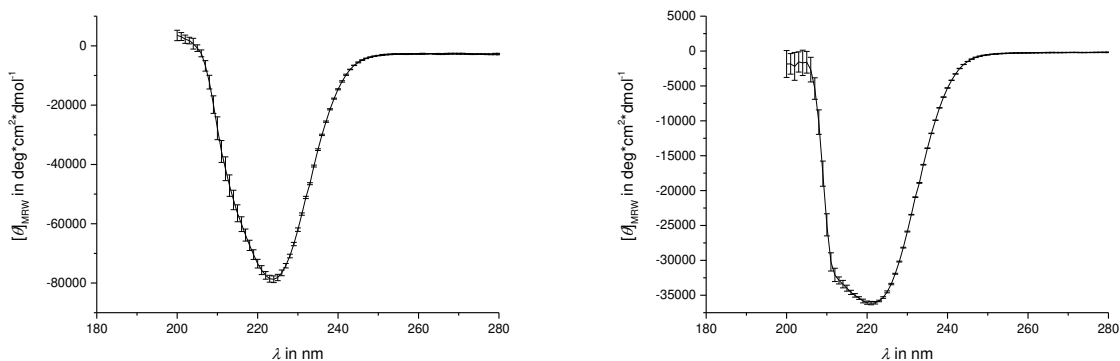


Abbildung 4.4: CD-Spektren des PRNLGs **29L** (MAJ03140) in TCE (links) und THF (rechts).  $[\theta]_{MRW}$  ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder.

Um als Alignment Medien Verwendung zu finden, sollten die Polymere in der Lage sein, eine lyotrope flüssigkristalline Phase in einem organischen Lösungsmittel auszubilden. Weiterhin ist es äußerst vorteilhaft, wenn dies unter Verwendung eines gängigen und möglichst günstigen NMR-Lösungsmittels gelingt. Versuche im Hinblick auf diese Eigenschaften wurden deshalb unter Verwendung von  $CDCl_3$  durchgeführt. Ein erstes Indiz für die erfolgreiche Ausbildung einer flüssigkristallinen Phase, ist die Beobachtung von Doppelbrechung. Hierfür wurde die Probe zwischen gekreuzten Polarisationsfiltern angeordnet und äußerlich betrachtet (siehe Abbildung 4.5). Im Falle einer isotropen Lösung, in der keine Doppelbrechung vorhanden ist, können die gekreuzten Polarisationsfilter nicht von Licht passiert werden, weshalb eine solche dunkel erscheint. Im Gegensatz dazu äußert sich die Doppelbrechung von flüssigkristallinen Phasen unter diesen Bedingungen durch ein Aufhellen des Dunkelfeldes, welches wie in Abbildung 4.5 zu sehen für die Proben von PRNLG **29L** zu beobachten ist.

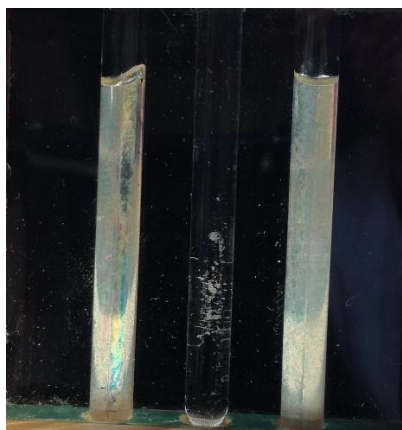


Abbildung 4.5: Betrachtung der Proben von PRNLG **29L** in  $\text{CDCl}_3$  mit (+)-IPC **2(+)** (links) und (-)-IPC **2(-)** (rechts) unter gekreuzten Polarisationsfiltern. Die Aufhellung des Dunkelfeldes durch die Polymerproben, ist im Vergleich zur isotropen Wasser-Referenz (Mitte) deutlich erkennbar.

Für eine Verwendung als Alignment Medium ist allerdings weiterhin entscheidend, ob die benötigte Orientierung durch das verwendete Polymer **29L** induziert wird. Dies kann über die Quadrupolaufspaltung des Signals des deuterierten Lösungsmittels in  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren untersucht werden. Eine solche kann nur im Falle einer vorliegenden Vorzugsorientierung der Lösungsmittelmoleküle beobachtet werden. Im Falle von PRNLG **29L** wurden Beträge der Quadrupolaufspaltung von  $\text{CDCl}_3$  im Bereich von 750-800 Hz erhalten (siehe Abbildung 4.6). Die beobachtete Aufspaltung ist ein erstes Indiz für ein Maß an Orientierung im Rahmen des erhofften schwachen Alignments. Es wird außerdem deutlich, dass PRNLG **29L** eine einheitliche Vorzugsorientierung des  $\text{CDCl}_3$  induziert. Der nächste Schritt war die Untersuchung von Analyten im Hinblick auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des Polymers **29L**.

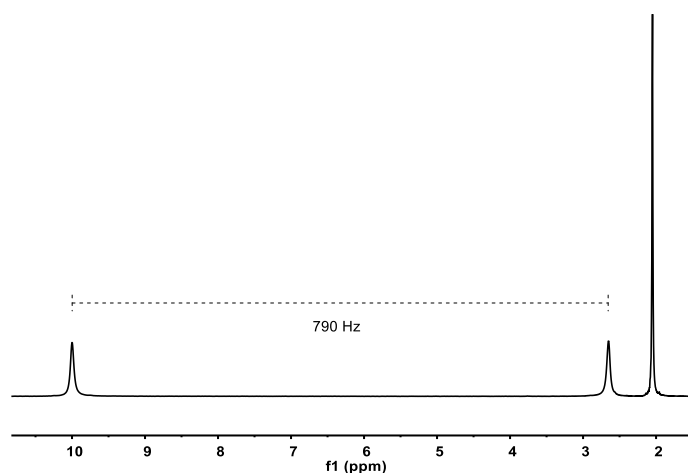


Abbildung 4.6:  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von  $\text{CDCl}_3$  in einer anisotropen Phase von PRNLG/ $\text{CDCl}_3$  (20,9 % w/w) mit (+)-IPC **2(+)** bei 300 K. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden (+)-IPC **2(+)** und (-)-IPC **2(-)** als Modellanalyten zur Untersuchung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften des PRNLGs **29L** verwendet. Diese weisen ein starres Molekülgerüst auf, dessen dreidimensionale Struktur bekannt ist. Beide Enantiomere wurden bereits erfolgreich mit Hilfe der Orientierungstensor basierten Strukturaufklärung unter Verwendung von RDCs untersucht<sup>[44,91,168]</sup>. Weiterhin sind beide Enantiomere kommerziell verfügbar, weshalb sie sich sehr gut als Modellsystem eignen. Es wurden CLIP-HSQC<sup>[95]</sup> NMR-Spektren von (+)-IPC **2(+)** und (-)-IPC **2(-)** in anisotropen Phasen von PRNLG/ $\text{CDCl}_3$  gemessen. Die Extraktion der totalen Kopplungskonstanten erfolgte gemäß der in Lit.<sup>[307]</sup> beschriebenen Fitting-Prozedur. Das Verfahren ist in Abschnitt 6.7 genauer beschrieben. Die  $J$ -Kopplungen wurden analog aus dem Spektrum einer isotropen Probe erhalten. Die Berechnung der RDCs erfolgte über Gleichung 2.5. Zur Bestimmung der Orientierungstensoren und davon abgeleiteter Parameter wurde die Software RDC@hotFCHT<sup>[128,131,136]</sup> verwendet. Anhand der bestimmten Werte für  $D_a$  (ca.  $1 \cdot 10^{-3}$ ), kann gezeigt werden, dass die Orientierung der Enantiomere des IPCs (**2(+)**, **2(-)**) im Bereich des schwachen Alignments liegt. Die Eigenvektoren der erhaltenen Orientierungstensoren von (+)-IPC **2(+)** und (-)-IPC **2(-)** sind in Abbildung 4.7 dargestellt.

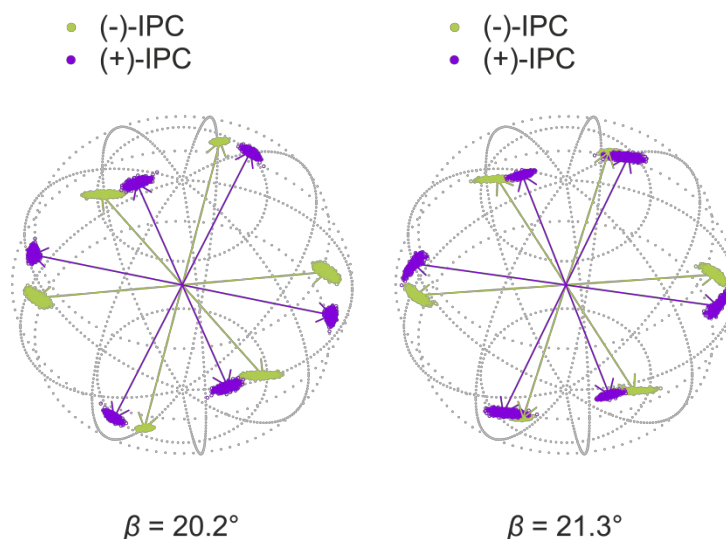


Abbildung 4.7: Eigenvektoren der Orientierungstensoren von (+)-IPC **2(+)** und (-)-IPC **2(-)** in PRNLG **29L** aus MAJ03140 (links) und MAJ03136 (rechts). Die zugehörigen  $\beta$ -Winkel sind unter den Sphären gegeben. Die Eigenvektoren der besten SVD-Lösung sind durch die Pfeile dargestellt. Die Datenpunktverteilungen stellen Eigenvektoren dar, welche durch Monte-Carlo-Simulation innerhalb der experimentellen Fehler gefunden wurden.

Anhand dieser graphischen Darstellungen ist zunächst rein visuell ein Unterschied in den Orientierungen, welche für die jeweiligen Enantiomere erhalten wurden, erkennbar. Eine genauere Betrachtung kann unter Verwendung des sogenannten generalisierten  $\beta$ -Winkels erfolgen. Dieser wird häufig zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung im Rahmen der Tensor basierten RDC-Analyse verwendet und ist durch Gleichung 2.11 gegeben. Es ist insbesondere von Vorteil, dass hierbei nicht nur die Orientierungen sondern ebenso die Form der Tensoren in die Betrachtung einbezogen wird<sup>[85,134]</sup>. Für die beiden Enantiomere von IPC (**2(+)**, **2(-)**) wurde in PRNLG/ $\text{CDCl}_3$  ein  $\beta$ -Winkel von  $20,2^\circ$  erhalten. Im Vergleich zu anderen bekannten Alignment Medien auf Basis von Polyglutamaten ist demnach keine Überlegenheit des Systems gegeben. Die erreichte Enantiodifferenzierung der IPC Enantiomere (**2(+)**, **2(-)**) ist bei vergleichbaren experimentellen Bedingungen geringer als die von PELG **4L** ( $\beta = 29,6^\circ$ )<sup>[168]</sup>, aber höher als die von PBLG **1L** ( $\beta = 8,1^\circ$ )<sup>[168]</sup> und vergleichbar mit der von PBPMLG **6L** ( $\beta = 19,7^\circ$ )<sup>[94]</sup> und PSMBLG **5L** ( $\beta = 23,4^\circ$ )<sup>[190]</sup>. Die erreichte Enantiodifferenzierung ist somit sehr gut. Dennoch ist die Hoffnung eine vergleichsweise hohe Enantiodifferenzierung aufgrund der Chiralität in der Seitenkette hervorzurufen nicht erfüllt. Die bereits diskutierten Ergebnisse wurden unter Verwendung von PRNLG **29L** aus MAJ03140 (NCA Aufreinigung über Säulenchromatographie) erhalten. Analog zu diesen Untersuchungen wurde die Enantiodifferenzierung von (+)-IPC **2(+)** und (-)-IPC **2(-)** auch in PRNLG **29L** aus MAJ03136 (NCA Aufreinigung via Schütteln mit Kieselgel) untersucht (siehe Abbildung 4.7).

Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen MAJ03136 und MAJ03140 wurden Unterschiede in den extrahierten RDCs als auch in den erhaltenen Eulerwinkeln gefunden. Die Unterschiede in den Eulerwinkeln, könnten auf eine unterschiedliche Achsenzuweisung im Rahmen der Berechnung hindeuten. In Kombination mit den Abweichungen in den extrahierten RDCs, ist jedoch eher von unterschiedlichen induzierten Orientierungen auszugehen.

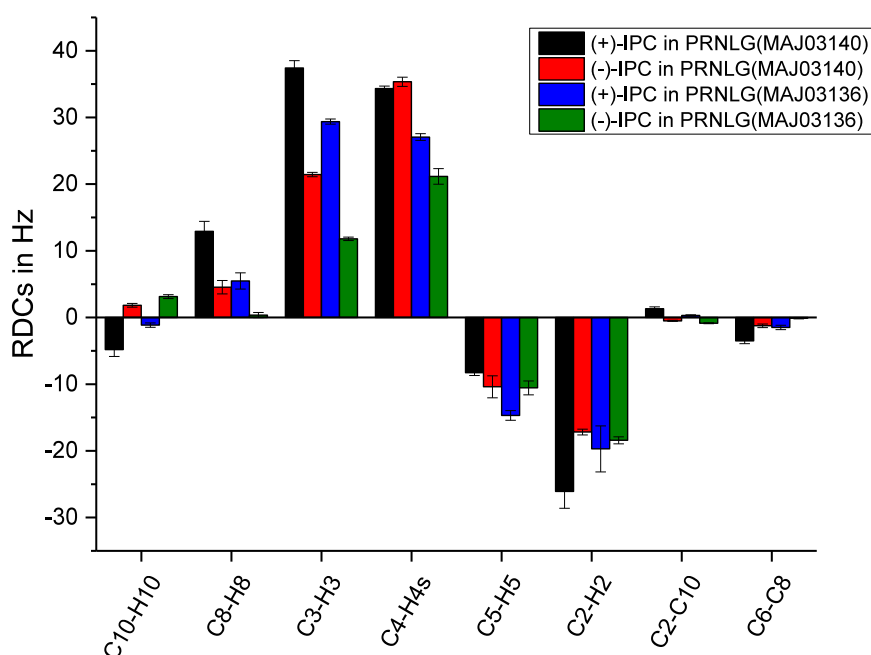


Abbildung 4.8: RDCs von IPC (**2(+)**, **2(-)**) ermittelt in Phasen von PRNLG/ $\text{CDCl}_3$  aus MAJ03136 und MAJ03140.

Bemerkenswert ist demnach, dass für die Enantiomere von IPC (**2(+)**, **2(-)**) unter Verwendung von PRNLG **29L** aus MAJ03136 dennoch ein  $\beta$ -Winkel von  $21,3^\circ$  erhalten wurde. Im Falle der beiden Polymerchargen resultierten also, trotz der Abweichungen in den Orientierungen, nahezu identische  $\beta$ -Winkel. Da durch PRNLG **29L** keine Enantiodifferenzierung erreicht wird, deren Ausmaß dessen anderer Polyglutamate überlegen ist und aufgrund der Schwierigkeiten bezüglich der NCA Aufreinigung, erschienen weitere Untersuchungen zu PRNLG **29L** wenig vielversprechend. Deshalb wurden die Arbeiten zu PRNLG **29L** zugunsten weiterer Untersuchungen an anderen Polyglutamaten eingestellt.

#### 4.1.2. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -4-(2-S-methylbutyl)-oxybenzyl-L/D-glutamat (PSMBOBL/DG) **33L/33D**

Neben der direkten Verwendung kommerziell erhältlicher Verbindungen, wurden Untersuchungen im Hinblick auf eine eigens synthetisierte chirale Seitenkette durchgeführt. Um zusätzliche Schwierigkeiten zu vermeiden, welche die generell anspruchsvolle Synthese langer Polypeptide und deren Reproduzierbarkeit weiter erschweren, wurde ein chiraler Synthesebaustein verwendet. Hierbei wurde eine Entscheidung zugunsten von 2-S-Methylbutanol **37** getroffen. Die Verwendung dieses Alkohols ist vor allem deshalb interessant, da dessen stereogenes Element ebenso im PSMBLG **5L** vorliegt und eine Auswirkung auf den Alignment Prozess hat<sup>[190]</sup>. Da aromatische NCAs häufig kristallin vorliegen<sup>[91,92,94]</sup>, sollte die Seitenkette neben diesem chiralen Element ebenso Aromatizität aufweisen, wodurch die Möglichkeit einer vielversprechenden Aufreinigung via Rekristallisation erhofft wurde. Weiterhin muss die Veresterung mit Glutaminsäure **10** über ein entsprechendes Strukturelement ermöglicht werden können. Aufgrund dieser gewünschten Strukturmerkmale wurde letztlich Verbindung **38** als Zielverbindung definiert. Die retrosynthetische Zerlegung dieser Verbindung kann gemäß Abbildung 4.9 erfolgen.

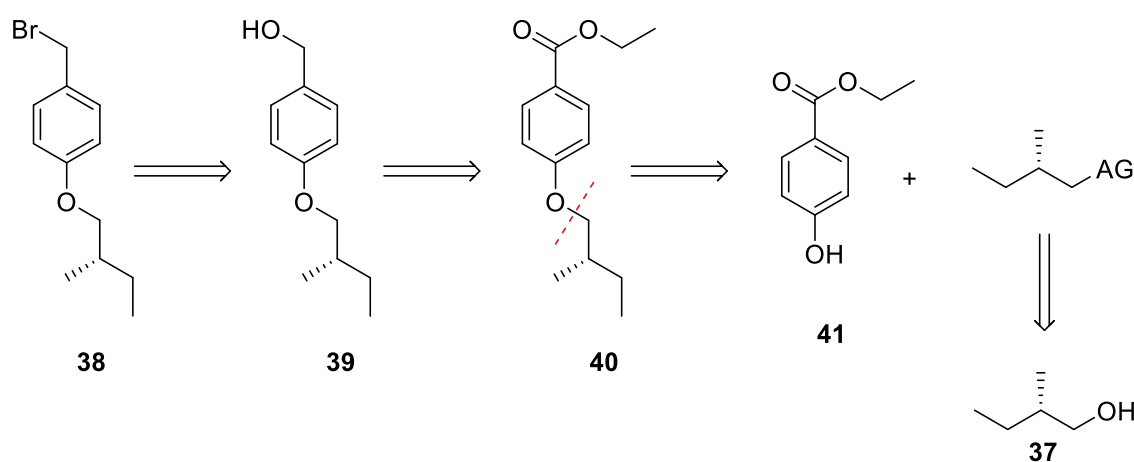


Abbildung 4.9: Retrosynthetische Zerlegung von Verbindung **38**.

Dementsprechend wurde die Hydroxygruppe von 2-S-Methylbutanol **37** zunächst in eine Abgangsgruppe überführt. Hierfür wurde 2-S-Methylbutanol **37** in Anlehnung an Lit.<sup>[308]</sup> mit Tosylchlorid umgesetzt. Dieses wurde dazu unter Kühlung portionsweise zu einer Lösung des Alkohols **37** in Pyridin gegeben. Pyridin dient hierbei nicht nur als Lösungsmittel, sondern ebenso als Base. Die Reaktionsmischung wurde anschließend zum Quenchen in Eiswasser gegeben. Das Produkt **42** wurde durch Extraktion isoliert und aufgereinigt. Dieses wurde mit

einer Ausbeute von 87 % erhalten. Eigentlich ist die Hydroxygruppe damit bereits in eine Abgangsgruppe überführt worden. In der Literatur werden im Rahmen vergleichbarer Ethersynthesen jedoch hauptsächlich Halogenalkane verwendet. Deshalb wurde Verbindung **42** in Anlehnung an Lit.<sup>[308]</sup> in ein solches überführt. Hierbei wurde Verbindung **42** zunächst in DMF gelöst und anschließend mit Lithiumbromid umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und mittels Extraktion aufgearbeitet. Das Produkt **43** wurde anschließend destillativ aufgereinigt und letztendlich mit einer Ausbeute von 76 % erhalten. Die Ethersynthese, welche den nächsten Reaktionsschritt darstellt, wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[309]</sup> durchgeführt. Hierbei wurde Verbindung **43** unter Einwirkung eines Überschusses an K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und einer katalytischen Menge an Kaliumiodid mit 4-Hydroxybenzoesäureethylester **41** umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Wasser versetzt, wodurch die Isolation des Rohproduktes mittels Extraktion ermöglicht werden konnte. Die Aufreinigung des erhaltenen Rohproduktes wurde ebenfalls in Anlehnung an Lit.<sup>[309]</sup> durch Chromatographie unter Elution via CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-Hexan (1:1) durchgeführt. Hierdurch wurde das Produkt **40** letztendlich mit einer Ausbeute von 66 % erhalten. Das erhaltene Produkt **40** wurde anschließend zum entsprechenden Alkohol **39** reduziert, um den Linker für die Veresterung aufzubauen. Hierzu wurde Verbindung **40** in Anlehnung an Lit.<sup>[310]</sup> in trockenem Diethylether unter Argon mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Kühlung durch Zugabe von Wasser und KOH gequencht. Die organische Phase wurde anschließend durch Extraktion abgetrennt und gewaschen. Das Produkt **39** wurde durch Entfernung des Lösungsmittels mit einer Ausbeute von 88 % in Form eines Öls erhalten. Im Rahmen des „Up-scalings“ kam es bei dieser Reaktion jedoch zu Schwierigkeiten. Die großen Mengen an Aluminiumhydroxid, welche durch das Quenchen der Reaktionslösung entstehen, führten dazu, dass eine schnelle extraktive Abtrennung der organischen Phase nicht möglich war. Um dennoch eine Isolation des Produktes **39** zu erreichen, wurde die Mischung aufgeteilt. Die erhaltenen Portionen wurden mehrfach mit Diethylether ausgeschüttelt um eine möglichst vollständige Produktisolation zu gewährleisten. Letztendlich konnte dieses mit einer Ausbeute von 78 % erhalten werden. Aufgrund der im Hinblick auf die Veresterung benötigten Menge an Verbindung **39** wurde eine Optimierung des Synthesewegs durchgeführt. Die Verwendung des 4-Hydroxybenzoesäureethylesters **41** wurde hierbei in Frage gestellt. Prinzipiell könnte die Reduktion der Ethylester-Funktion zum Alkohol vermieden werden, indem direkt 4-Hydroxybenzylalkohol **44** im Rahmen der Etherbildung eingesetzt wird. Hierdurch stehen jedoch zwei Hydroxygruppen zur Verfügung, welche an der Reaktion beteiligt sein könnten. Die phenolische Hydroxygruppe weist einen

signifikant geringeren pKs-Wert auf und sollte demnach reaktiver sein. Dies würde eine Begünstigung der gewünschten Reaktion an eben dieser Hydroxygruppe zur Folge haben. Die zweite Hydroxygruppe, die sich an der Methylengruppe befindet, weist jedoch weniger sterische Hinderung auf, weshalb deren Reaktion ebenso denkbar ist. Deshalb wurde die Verwendung des 4-Hydroxybenzoesäureethylesters zunächst bevorzugt um dieses potentielle Selektivitäts-problem zu umgehen. Im Hinblick auf eine Optimierung war die Verwendung von 4-Hydroxybenzylalkohol **44** jedoch durchaus attraktiv. Des Weiteren wurde die direkte Verwendung des Tosylats **42** versucht, wodurch ein weiterer Reaktionsschritt eingespart werden kann. Hierdurch ergab sich der Abbildung 4.10 dargestellte Reaktionsverlauf.

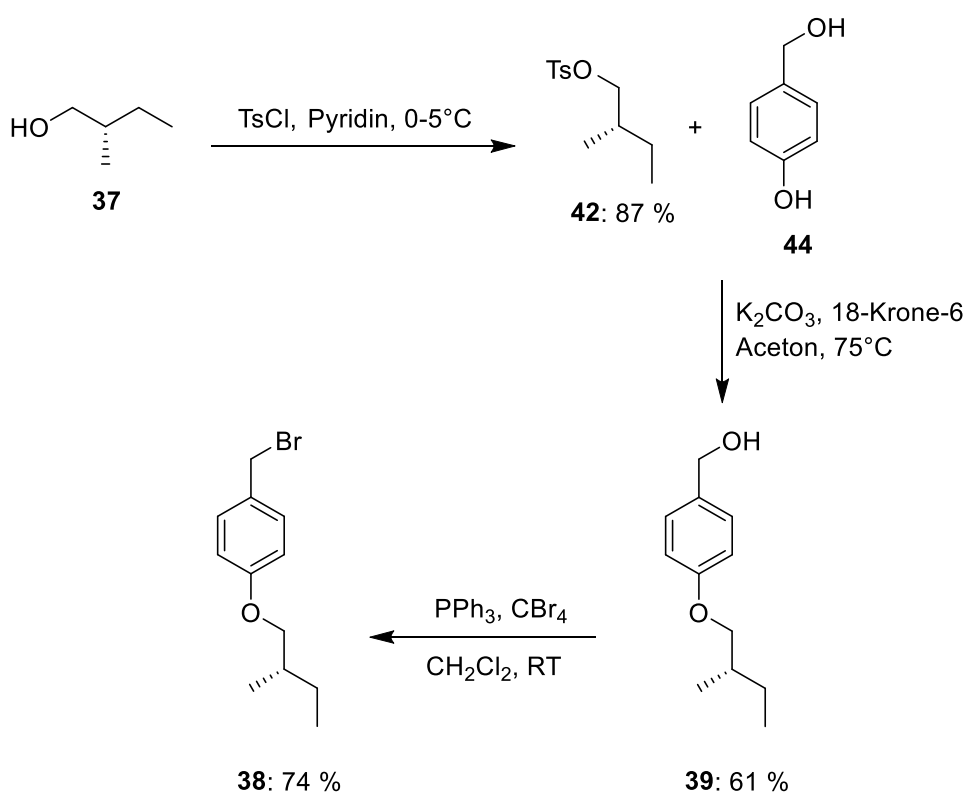


Abbildung 4.10: Reaktionsverlauf zur Synthese der Seitenkette **38**

Die Reaktion unter Verwendung von 4-Hydroxybenzylalkohol **44** und des Tosylats **42** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[294]</sup> durchgeführt. Hierzu wurde Verbindung **42** in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  mit 4-Hydroxybenzylalkohol **44** umgesetzt. 18-Krone-6 diente dabei als Phasentransferreagenz. Die Bildung eines Nebenproduktes durch einen nucleophilen Angriff der zweiten Hydroxygruppe wurde nicht beobachtet. Im Anschluss an die Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Wasser versetzt und via Extraktion aufgearbeitet wodurch das Rohprodukt isoliert werden konnte. Dieses wurde



---

anschließend mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt **39** wurde letztlich mit einer Ausbeute von 61 % erhalten. Außerdem konnte das Edukt **42** im Rahmen der chromatographischen Aufreinigung mit einer Ausbeute von 23 % zurückerhalten werden. Unter Berücksichtigung dieses Aspekts ergibt sich für Verbindung **39** eine Ausbeute von 79%. Letztendlich konnten zwei Reaktionsschritte aufgrund der Optimierung eingespart werden, was die Synthese einer größeren Menge an Verbindung **39** erheblich vereinfachte. Der darauffolgende Syntheseschritt wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[300]</sup> über eine Appel Reaktion durchgeführt. Hierbei wurde **39** mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan umgesetzt. Die Abtrennung des dabei entstehenden Nebenproduktes Triphenylphosphinoxid erfolgte durch Fällung in *n*-Hexan und Filtration über Kieselgel. Das Produkt **38** wurde durch Entfernung des Lösungsmittels mit einer Ausbeute von 74 % erhalten. Die Veresterung der L-Glutaminsäure **10L** wurde aufgrund der in Abschnitt 4.1.1 beschriebenen Erfolge unter Verwendung des Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L** in Anlehnung an Lit.<sup>[215,295]</sup> durchgeführt. Aus dem unter Umsetzung von Verbindung **38** erhaltenen Produkt-Komplex wurde das Kupfer unter Verwendung einer EDTA-Lösung entfernt. Der Ester **45L** wurde letztendlich durch Umkristallisation mit einer Ausbeute von (39 %) erhalten. In analoger Weise wurde unter Verwendung von D-Glutaminsäure **10D** der entsprechende D-Ester **45D** mit einer Ausbeute von (38 %) erhalten.

Neben eigenen Versuchen zur Synthese der Ester **45L** und **45D** wurden Versuche von Praktikanten unter meiner Betreuung durchgeführt. Hierbei ist insbesondere die letztendlich durchgeführte Synthese größerer Mengen (ca. 17 g) der Ester **45L** und **45D** hervorzuheben, welche von SABINE KANNBACH im Rahmen eines Vertiefungspraktikums durchgeführt wurde.

Im Anschluss an die Synthese der Ester folgten Versuche zur NCA-Synthese. Diese wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[301]</sup> durchgeführt. Hierbei wurde der Ester **45L** unter Argon in THF<sub>abs.</sub> suspendiert und anschließend mit Phosgen **16** umgesetzt. Die Dosierung des Phosgens **16** erfolgte über eine entsprechende Maßlösung in Toluol. Die Isolation des NCAs **46L** sollte aufgrund der vorliegenden aromatischen Seitenkette, welche die Kristallisation des NCAs **46L** ermöglichen sollte, über eine Fällung in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> erreicht werden. Versuche hierzu zeigten jedoch keinen Erfolg. Deshalb wurde die von POCHÉ et al.<sup>[302]</sup> vorgeschlagene Extraktion von NCAs mit Wasser bei 0 °C getestet. Diese wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[302]</sup> zunächst unter Verwendung von Ethylacetat und Wasser durchgeführt. Beide Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung in der Extraktion im Eisbad gekühlt. Bei der Extraktion war die Ausbildung einer Emulsion zu beobachten. Ähnliche Beobachtungen werden auch in Lit.<sup>[302]</sup> beschrieben. Es wird erwähnt, dass NCAs mit Seitenketten die mehr als acht C-Atome beinhalten zur

Ausbildung von Emulsionen neigen. Im vorliegenden Fall konnte selbst nach einer Stunde Wartezeit keine eindeutige Phasentrennung erreicht werden, weshalb die Extraktion unter diesen Bedingungen letztlich nicht praktikabel ist. Um eine bessere und schnellere Phasentrennung zu erzielen wurde deshalb in einem weiteren Versuch Dichlormethan verwendet. Dieses ist ebenfalls nicht mit Wasser mischbar und stellt ein Lösungsmittel für NCA **46L** dar. Weiterhin ist der Unterschied in den Dichten zwischen Wasser und Dichlormethan im Vergleich zu Ethylacetat deutlich höher, weshalb eine bessere Phasentrennung erreicht werden sollte. Im Rahmen der Extraktion mit Dichlormethan und Wasser bei 0 °C konnte eine Phasentrennung erreicht werden. Das dabei erhaltene NMR-Spektrum des Produktes ließ jedoch eine Hydrolyse der Esterfunktion vermuten während das NCA intakt war. Im Rahmen weiterer Untersuchungen, in denen versucht wurde eine Kristallisation durch Übersichten mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gemäß Lit.<sup>[91]</sup> herbeizuführen, kam jedoch der Verdacht auf, dass die Zersetzung des Esters bereits während der Reaktion eintritt. Deshalb wurde das überstehende Lösungsmittel des Übersichtens von NCA **46L**, welches als Öl vorlag, abgetrennt. Die erhaltene Lösung wurde einrotiert, wodurch eine klare Flüssigkeit erhalten wurde. Mittels NMR Messungen konnte diese Flüssigkeit als abgespaltene Seitenkette identifiziert werden. Die somit während der Reaktion stattfindende Zersetzung des NCAs **46L** ist ungewöhnlich. Das Benzylglutaminsäure-NCA, welches gemäß Lit.<sup>[91]</sup> unter den gleichen Bedingungen synthetisiert werden kann, zeigt keine Zersetzung. Der Benzylrest ist der hier verwendeten Seitenkette **39** ähnlich. Weiterhin sind die Seitenketten der Verbindungen **27L** und **28L**, deren Synthese ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit (Abschnitt 4.2) untersucht wurde, strukturell mit Seitenkette **39** vergleichbar. Auch diese zeigten keine Zersetzung im Rahmen der NCA Synthese. Die Abgangsgruppenqualität scheint ein entscheidender Faktor zu sein. Im Falle von Verbindung **39** ist diese wahrscheinlich höher, was aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu den anderen Verbindungen nicht erwartet wurde. Um die Zersetzung des NCAs **46L** im Laufe der Reaktion zu vermeiden wurde  $\alpha$ -Pinen zugegeben. Dieses soll gemäß Lit.<sup>[234]</sup> als HCl-Fänger dienen und damit die Spaltung der Esterfunktion verhindern. Ein erster Versuch unter Verwendung von  $\alpha$ -Pinen zeigte, dass die Zersetzung des Esters vermieden bzw. deutlich eingedämmt werden kann. Um die Zersetzung möglichst vollständig zu vermeiden wurde die Menge an zugegebenem  $\alpha$ -Pinen in einer folgenden Synthese verdoppelt. Dies führte nochmal zu einer deutlichen Verbesserung der Reinheit des erhaltenen NCAs **46L**. Die NCA Synthese wurde fortan unter diesen optimierten Bedingungen durchgeführt. Eine Kristallisation des NCAs **46L** konnte bei der Fällung in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> dennoch nicht direkt erreicht werden. Es sei erwähnt, dass bei manchen Ansätzen eine verzögerte

Kristallisation beobachtet werden konnte. Im Allgemeinen, konnte jedoch auch durch kurze Kühlung mit flüssigem Stickstoff keine reproduzierbare Kristallisation erreicht werden. Aufgrund der ausbleibenden Kristallisation wurden Versuche zur Aufreinigung des NCAs durch Schütteln mit Kieselgel durchgeführt. Dieses Verfahren wurde unter Verwendung einer Spritze mit innenliegendem Filter (siehe Abschnitt 6.8.1) in Anlehnung an Lit.<sup>[305]</sup> durchgeführt. Die erhaltenen NCAs, welche anhand ihrer NMR-Spektren (Abbildung 4.11) eine gute Reinheit zu haben schienen, wurden in Polymerisationen verwendet. Zudem wurde getestet, ob ein im Anschluss an das Schütteln mit Kieselgel durchgeführtes Überschichten erfolgreich ist. Hierbei wurde jedoch wie zuvor lediglich ein Öl erhalten.

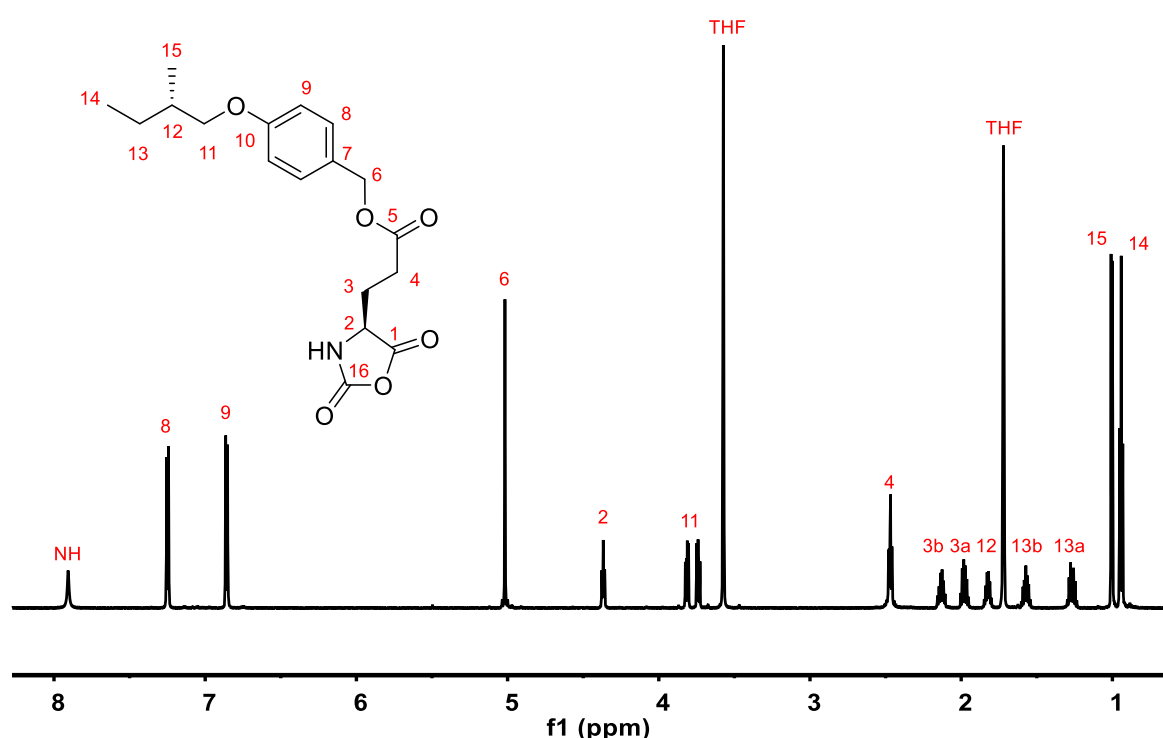


Abbildung 4.11: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 K, 700 MHz, THF-d<sub>8</sub>) des NCAs **46L** welches durch das Schütteln mit Kieselgel aufgereinigt wurde.

Die durchgeführten Versuche zum Schütteln mit Kieselgel, als auch die anschließend durchgeführten Polymerisationen sind in Tabelle 4.1.3 aufgelistet. Im Rahmen der Aufreinigung wurde die Menge an Kieselgel variiert. Zunächst wurden geringe Mengen an Kieselgel, bezogen auf die Menge an NCA-Rohprodukt, verwendet. Die dabei erhaltenen NCAs **46L** konnten jedoch nicht mit den gewünschten Monomer/Initiator-Verhältnissen polymerisiert werden (MAJ03149, MAJ03150). Eine Polymerisation gelang, wenn überhaupt,

durch Zugabe von zusätzlichem Initiator. Deshalb wurde die Menge an verwendetem Kieselgel auf 100% (w/w) erhöht. Hierdurch sollte der grundsätzliche Erfolg der Methode unter Beweis gestellt werden. Das erhaltene NCA konnte mit dem gewünschten Monomer/Initiator-Verhältnis polymerisiert werden. Dieser Erfolg lässt vermuten, dass das Verfahren prinzipiell erfolgreich ist. Die bei der Aufreinigung erhaltene Ausbeute an NCA **46L** ist bei größeren Mengen an verwendetem Kieselgel jedoch geringer. Deshalb ist die Verwendung kleinerer Mengen an Kieselgel wünschenswert. Um die geringstmögliche Menge an benötigtem Kieselgel zu bestimmen und um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen wurden weitere Versuche vorgenommen. Hierbei konnten jedoch keine Erfolge festgestellt werden. Selbst die wiederholte Aufreinigung unter Verwendung von 100% an Kieselgel war erfolglos und somit nicht reproduzierbar. Aufgrund dessen wurden keine weiteren Versuche zu dieser Methode unternommen.

Tabelle 4.1.3: Polymerisationen im Anschluss an die Aufreinigung des NCAs **46L** durch Schütteln mit Kieselgel.

An-satz	Kiesel gel in % <sup>[c]</sup>	LöMi (abs.)	Initia-tor	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	M <sub>n</sub> <sup>[d]</sup> in g/mol	PDI	M <sub>theo</sub> in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 03149	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	170	-	-	-	-
MAJ 03150	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	250	85	1,02 · 10 <sup>5</sup>	1,22	0,38 · 10 <sup>5</sup>	31
MAJ 03152	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	0,97 · 10 <sup>5</sup>	1,32	1,53 · 10 <sup>5</sup>	66
MAJ 03154	40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	167	1,64 · 10 <sup>5</sup>	1,18	0,76 · 10 <sup>5</sup>	71
MAJ 03156	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	125	-	-	-	-
MAJ 03157	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	1000	219	-	-	-	-
MAJ 03158	80	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	123	-	-	-	-
MAJ 03159	60	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	97	-	-	-	-
MAJ 03160	60	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	500	24	-	-	-	-

[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Prozentualer Anteil des verwendeten Kieselgels (w/w) bezogen auf die Menge an NCA-Rohprodukt.

[d] Die Bestimmung erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards., was ein Grund für Abweichungen zu M<sub>theo</sub> sein kann.

Stattdessen wurden Versuche zur Chromatographie unter inerten Bedingungen in Anlehnung an Lit.<sup>[303]</sup> in der Glovebox durchgeführt. Die Elution wurde hierbei zunächst unter Verwendung einer Ethylacetat<sub>abs.</sub>/*n*-Hexan<sub>abs.</sub> (2/1) Mischung vorgenommen. Das dabei erhaltene NCA wurde zur Polymerisation herangezogen (MAJ03166-MAJ03169 in Tabelle 4.1.4). Zur Initiation wurde sowohl DMEA als auch Triethylamin verwendet, um die Polymerisation unter verschiedenen Mechanismen zu testen. Eine Initiation konnte hierbei jedoch ausschließlich durch mehrfache Initiation unter Verwendung von DMEA erreicht werden. Die Chromatographie wurde ein weiteres Mal analog durchgeführt. Die Polymerisationen (MAJ03171-MAJ03174) des erhaltenen NCAs konnten, wenn überhaupt, nur durch mehrfache Initiation gestartet werden. Hierbei wurde sowohl THF als auch Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Ein positiver Einfluss des Lösungsmittels THF auf den prinzipiellen Polymerisationserfolg schien unwahrscheinlich und sollte hierdurch ausgeschlossen werden. Aufgrund des geringen Polymerisationserfolges nach den Chromatographien wurde ein weiterer Versuch unter abgewandelten Bedingungen durchgeführt, welche im Folgenden diskutiert werden. Der  $R_f$ -Wert des NCAs unter Elution mit der Ethylacetat<sub>abs.</sub>/*n*-Hexan<sub>abs.</sub> (2/1) Mischung betrug  $R_f = 0,64$ . Dieser ist für eine Chromatographie relativ hoch. Allerdings sollen im Falle der NCA-Aufreinigung hauptsächlich polare Nebenprodukte auf Aminosäure-Basis abgetrennt werden, welche eine hohe Affinität zum Kieselgel haben sollten. Zusätzlich ist eine Zersetzung von NCAs im Laufe der Chromatographie durchaus denkbar. Ein hoher  $R_f$ -Wert führt zu einer geringeren Kontaktzeit mit dem Kieselgel, was wiederum erwünscht ist. Zum Vergleich wurde das Verfahren aufgrund der geringen Erfolge zugunsten einer Ethylacetat<sub>abs.</sub>/*n*-Hexan<sub>abs.</sub> (2/3) Mischung, welche zu einem Wert von  $R_f = 0,33$  führte, umgestellt. Zusätzlich wurde das Verhältnis von NCA/Kieselgel von ca. 1/10 auf ca. 1/20 erhöht. Diese Bedingungen führten zu einer geringeren Ausbeute (ca. 20% weniger) an erhaltenem NCA. Diese Tatsache deutet auf einen höheren Anteil an befürchteter Zersetzung des NCAs hin. Des Weiteren waren die Erfolge der im Anschluss durchgeführten Polymerisationen (MAJ03176-MAJ03181) nicht optimal. Im Falle zweier Ansätze konnte zwar sogar eine Polymerisation gemäß der gewünschten Bedingungen unter Initiation mit einem Monomer/Initiator-Verhältnis von 500 durchgeführt werden, allerdings wurde hierbei NCA aus einer kleinen Produktfraktion verwendet. Die Hauptfraktion des erhaltenen NCAs konnte wiederum nur durch mehrfache Initiation gestartet werden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass eine Vorabentscheidung bezüglich des Polymerisationsverhaltens nicht möglich schien. Das Sammeln mehrerer noch kleinerer Fraktionen stellt demnach keine Lösung des Problems dar. In Lit.<sup>[303]</sup> wird sogar beschrieben,

dass alle NCA-haltigen Fraktionen bereits vor der Isolation vereinigt wurden und eine Polymerisation möglich war.

Tabelle 4.1.4: Polymerisationen im Anschluss an die Aufreinigung des NCAs **46L** via Chromatographie unter inerten Bedingungen.

An-satz	AS	LöMi (abs.)	Initia-tor	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	M <sub>n</sub> <sup>[c]</sup> in g/mol	PDI	M <sub>theo</sub> in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 03166	L	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	83	1,54 · 10 <sup>5</sup>	1,77	0,31 · 10 <sup>5</sup>	84
MAJ 03167	L	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	100	20	-	-	-	-
MAJ 03168	L	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	200	200	-	-	-	-
MAJ 03169	L	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	-	-	-	-
MAJ 03171	D	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	-	-	-	-
MAJ 03172	D	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	100	50	1,17 · 10 <sup>5</sup>	1,24	0,31 · 10 <sup>5</sup>	88
MAJ 03173	D	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	71	-	-	-	-
MAJ 03174	D	THF	DMEA	500	71	-	-	-	-
MAJ 03176	D	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	3,32 · 10 <sup>5</sup>	1,34	1,53 · 10 <sup>5</sup>	59
MAJ 03177	D	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	2,93 · 10 <sup>5</sup>	1,28	1,53 · 10 <sup>5</sup>	83
MAJ 03178	D	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	83	1,23 · 10 <sup>5</sup>	1,23	0,31 · 10 <sup>5</sup>	73
MAJ 03181	D	THF	Ni(cod) (tmeda)	163	163	-	-	-	-

[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Die Bestimmung erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards., was ein Grund für Abweichungen zu M<sub>theo</sub> sein kann.

Weiterhin wurde im Rahmen der Polymerisationen ein weiterer Initiator auf Metallkomplexbasis getestet um den möglichen Polymerisationserfolg durch diese Initiatorklasse zu überprüfen. Hierbei wurde THF als Lösungsmittel gewählt, da dieses laut

Lit.<sup>[252]</sup> im Falle des verwendeten Metallkomplexinitiators auch bei niedrigen Monomer/Initiator-Verhältnissen zu hohen Molmassen führt. Nach der Zugabe des Initiators konnte keine schwarze Färbung festgestellt werden, welche auf eine direkte Zersetzung des Initiators hindeuten würde. Dennoch konnte letztlich keine Reaktion beobachtet werden.

Weitere Versuche zur Polymerisation bzw. Aufreinigung des NCAs wurden nicht unternommen. Stattdessen wurden die erhalten Polymere bezüglich ihrer Eigenschaften untersucht. Hierdurch sollte vor allem geklärt werden, ob diese überhaupt die benötigten Eigenschaften aufweisen, um als Alignment Medien Verwendung zu finden.

Im Rahmen der Untersuchung der Polypeptide **33L** und **33D** wurden unter anderem <sup>1</sup>H-NMR-Spektren aufgenommen. In diesen NMR-Spektren ist auffällig, dass ein zweiter Signalsatz mit deutlich kleinerer Intensität beobachtet wird.

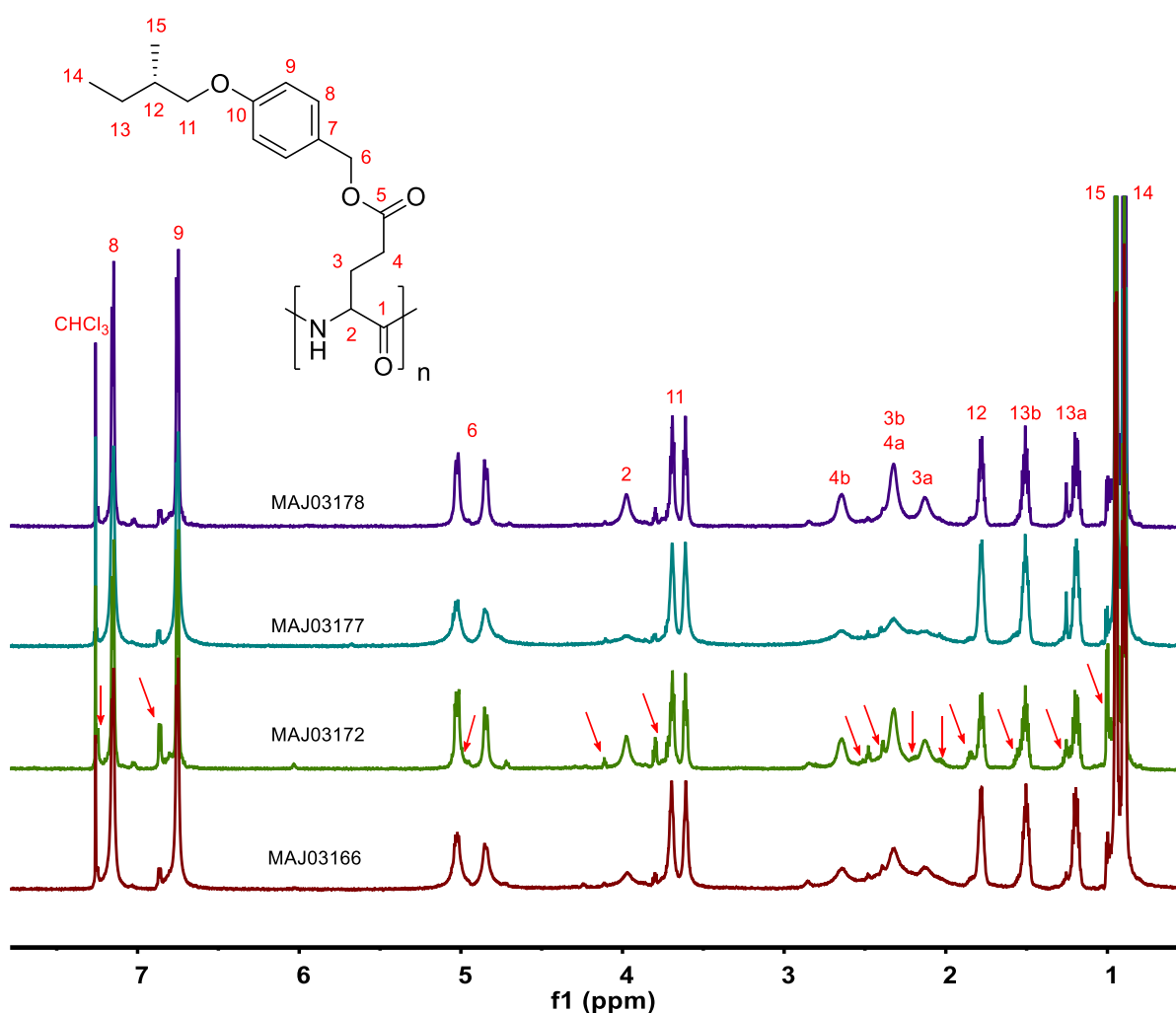


Abbildung 4.12: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (297 K, 700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) verschiedener Chargen der synthetisierten Polymere **33L** und **33D**. Bei genauer Betrachtung ist bei allen Chargen ein zweiter Signalsatz (bei MAJ03172 mit Pfeilen markiert) mit deutlich geringerer Intensität zu erkennen.

Es könnte vermutet werden, dass es sich wiederum um die abgespaltene Seitenkette handelt. Allerdings ist dies eher unwahrscheinlich, da die Polypeptide **33L** und **33D** im Anschluss an die Polymerisation zweimal aus Dichlormethan in *n*-Hexan gefällt wurden. Wäre abgespaltene Seitenkette vorhanden, müsste diese dabei in das Lösungsmittel übergehen. Ein weiteres Indiz, welches gegen eine Abspaltung der Seitenkette spricht, ist, dass die chemischen Verschiebungen des zweiten Signalsatzes nicht mit der abgespaltenen Seitenkette übereinstimmen (siehe Abschnitt 6.8.16). Um den Sachverhalt dennoch weiter zu untersuchen wurden PROJECT<sup>[311–313]</sup> NMR-Spektren mit einem  $T_2$ -Relaxationsfilter aufgenommen. Da Polymere aufgrund ihrer Größe und der damit verbundenen gehinderten Rotation eine niedrige  $T_2$ -Relaxationszeit aufweisen, sollten die Signale des Polymers dadurch unterdrückt werden können, während die einer vermeintlich niedermolekularen Substanz nach wie vor erhalten werden sollten. Anhand des erhaltenen NMR-Spektrums (Abbildung 4.13) ist ersichtlich, dass die Signale des Polymers nur bedingt unterdrückt werden konnten. Signale von Protonen, welche näher am Rückgrat des Polymers liegen, wurden unterdrückt, während die Signale von Protonen, die weit entfernt vom Rückgrat des Polymers liegen, weiterhin erhalten wurden. Signale des zweiten Signalsatzes werden ebenso erhalten.

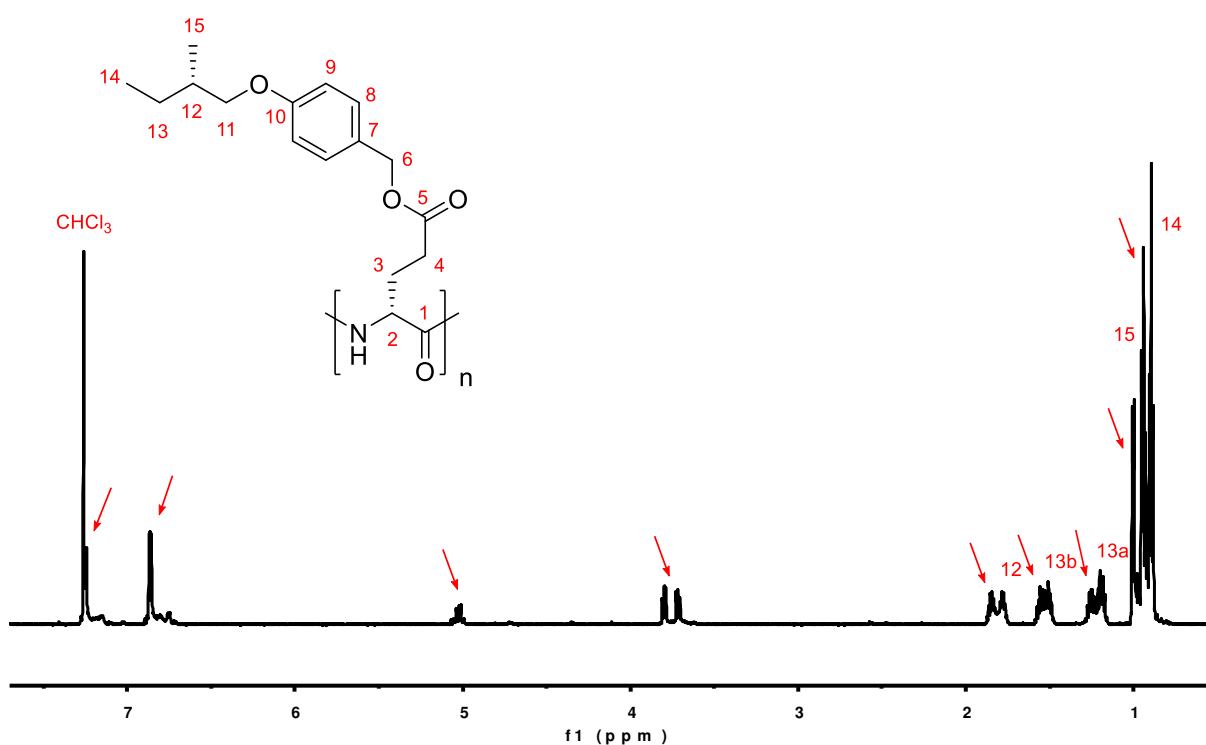


Abbildung 4.13: PROJECT NMR-Spektrum (297 K, 700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von MAJ03172 mit einer  $T_2$ -Filterzeit von 1 s. Die erhaltenen Signale des Polymers sind mit Zahlen gekennzeichnet, während die Signale des zweiten Signalsatzes durch Pfeile markiert sind.



Eine direkte Differenzierung ist demnach nicht möglich. Auffällig ist hierbei jedoch, dass das Signal der CH<sub>2</sub>-Gruppe (bei ca. 5 ppm), welche den Linker zur Glutaminsäure **10D** darstellt, eine Multipllett Feinstruktur aufweist. Diese Beobachtung deutet ebenfalls daraufhin, dass keine abgespaltene Seitenkette in den Polymeren vorliegt. Weiterhin könnten Oligomere als möglicher Grund für das Vorliegen des zweiten Signalsatzes vermutet werden, allerdings sollten in diesem Fall auch Signale des entsprechenden Rückgrates vorhanden sein. Eine weitere Möglichkeit, wären kleine Regionen in der Hauptkette, deren Konformationen von der Gesamtheit abweichen, wodurch eventuell der zweite Signalsatz resultiert.

Die generelle Konformation und damit die Sekundärstruktur der erhaltenen Polypeptide **33L** und **33D** wurde mittels CD-Spektroskopie untersucht. Hierbei wurden wie in Abschnitt 4.1.1 diskutiert, THF als auch TCE als Lösungsmittel verwendet. Die erhaltenen CD-Spektren sind in Abbildung 4.14 und Abbildung 4.15 dargestellt.

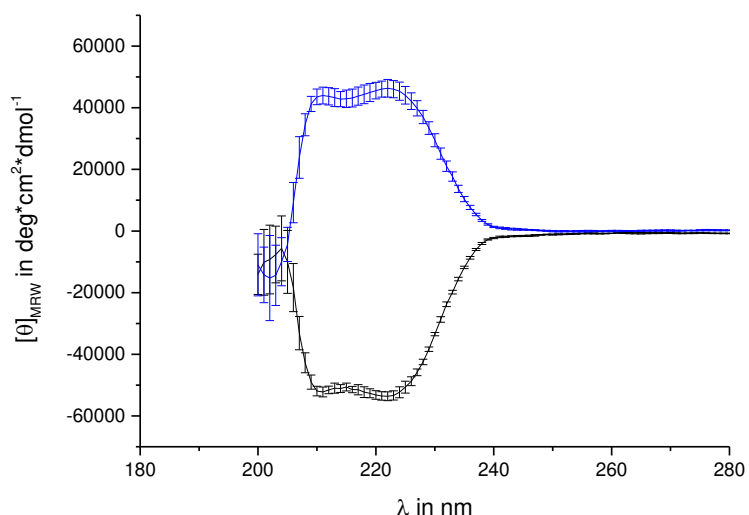


Abbildung 4.14: CD-Spektren von PSMBOLG **33L** (schwarz) und PSMBODG **33D** (blau) in TCE.  $[\theta]_{MRW}$  ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder.

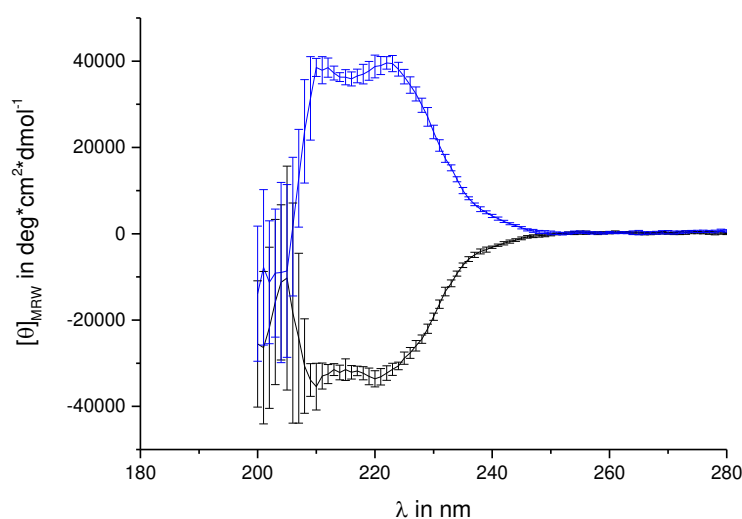


Abbildung 4.15: CD-Spektren von PSMBOBLG **33L** (schwarz) und PSMBOBDG **33D** (blau) in THF.  $[\theta]_{\text{MRW}}$  ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder.

In beiden Lösungsmitteln wird ein negativer Cotton-Effekt für PSMBOBLG **33L** beobachtet, welcher auf eine rechtsgängig  $\alpha$ -helikale Sekundärstruktur hindeutet. Im Gegensatz dazu wird ein positiver Cotton-Effekt für PSMBOBDG **33D** in beiden Lösungsmitteln beobachtet. Dieser deutet auf die erhoffte linksgängig  $\alpha$ -helikale Struktur des Polypeptids hin. Weiterhin sind die beiden charakteristischen Maxima bzw. Minima einer  $\alpha$ -helikalen Struktur im Bereich von 220 nm, im Falle beider Lösungsmittel, gut erkennbar. Die CD-Spektren, der Messungen in THF, weisen im Bereich unterhalb von 210 nm große Fehler auf. Dies kann möglicherweise auf die zunehmende Absorption des THFs im Bereich kleinerer Wellenlängen zurückzuführen sein. Die CD-Spektren können in diesem Bereich somit nicht mehr als aussagekräftig betrachtet werden. Nichtsdestotrotz sind die Regionen von Interesse hiervon nicht betroffen. Im Falle von TCE ist dies ebenfalls zu beobachten, wenn auch deutlich weniger ausgeprägt. Mit Ausnahme dieser stark fehlerbehafteten Regionen, können die CD-Spektren der beiden Polymere sowohl im Falle von THF, als auch im Falle von TCE, als spiegelbildlich zueinander angesehen werden, was die gegensätzliche Konfiguration des Rückgrats widerspiegelt. Die chirale Seitenkette, welche in beiden Polymeren die gleiche Konfiguration aufweist, hat somit keinen nennenswerten Effekt auf die erhaltenen CD-Spektren. Analoge Beobachtungen werden auch in Lit.<sup>[190]</sup> beschrieben.

Neben den Untersuchungen zur Sekundärstruktur der Polypeptide **33L** und **33D** ist im Hinblick auf ihre Verwendung als Alignment Medium vor allem interessant, ob diese in der

Lage sind eine lyotrope flüssigkristalline Phase auszubilden. Hierzu wurden potentielle flüssigkristalline Phasen der Polypeptide in  $\text{CDCl}_3$  unter gekreuzten Polarisationsfiltern betrachtet. Hierbei wurde ein Aufhellen des Dunkelfelds, welches typischerweise bei anisotropen Medien auftritt und auf Doppelbrechung hinweist, beobachtet. Die Polypeptide scheinen demnach in der Lage zu sein lyotrope flüssigkristalline Phasen auszubilden.

Weiterhin ist für eine Verwendung als Alignment Medium entscheidend, ob eine Vorzugsorientierung durch das Polymer induziert wird und eine einheitliche flüssigkristalline Phase vorliegt. Dies kann über die Quadrupolaufspaltung des Deuteriums anhand des Lösungsmittelsignals untersucht werden. Hierzu wurden  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren der vermeintlich flüssigkristallinen Proben aufgenommen. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden unterschiedliche Eigenschaften für verschiedene Polymerchargen festgestellt. Im Falle von MAJ03152 wurde eine vollständig anisotrope Phase, bei einer Polymerkonzentration von 16,1 % (w/w) erhalten (siehe Abbildung 4.16). Dabei wurde eine Quadrupolaufspaltung mit einem Betrag von 107 Hz beobachtet.

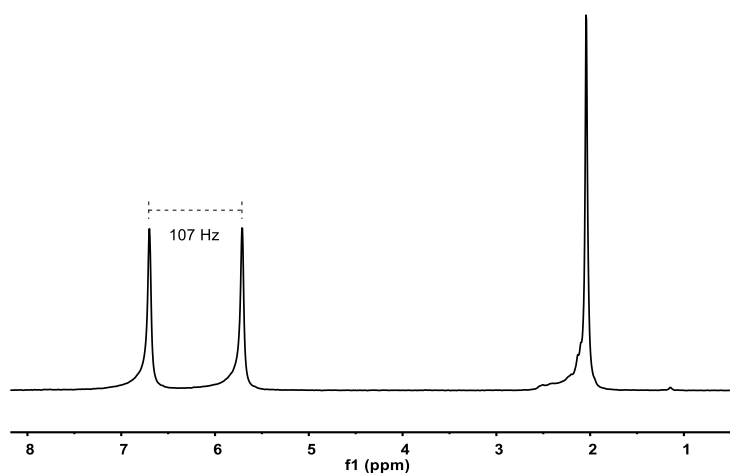


Abbildung 4.16:  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von  $\text{CDCl}_3$  in einer anisotropen Phase von PSMBOLG(MAJ03152)/ $\text{CDCl}_3$  (16,1 % w/w) ohne Analyt bei 300 K. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

Im Gegensatz dazu wurden isotrope Anteile unter Verwendung von MAJ03172 auch bei deutlich höheren Konzentrationen an Polypeptid beobachtet (Abbildung 4.17). Diese Beobachtung ist in Anbetracht der Tatsache, dass MAJ03172 ( $M_n = 1,17 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$ ) eine vergleichbare bzw. sogar leicht höhere Kettenlänge aufweist, als MAJ03152 ( $M_n = 0,97 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$ ), äußerst ungewöhnlich. Schließlich ist zumindest für PBLG 1L

bekannt, dass ein höheres Molekulargewicht zu einer niedrigeren kritischen Konzentration führt<sup>[91]</sup>. Weiterhin sind auch die PDIs der beiden Polymerchargen (MAJ03172 PDI = 1,24, MAJ03152 PDI = 1,32) vergleichbar und geben somit keinen Aufschluss über das beobachtete Verhalten.

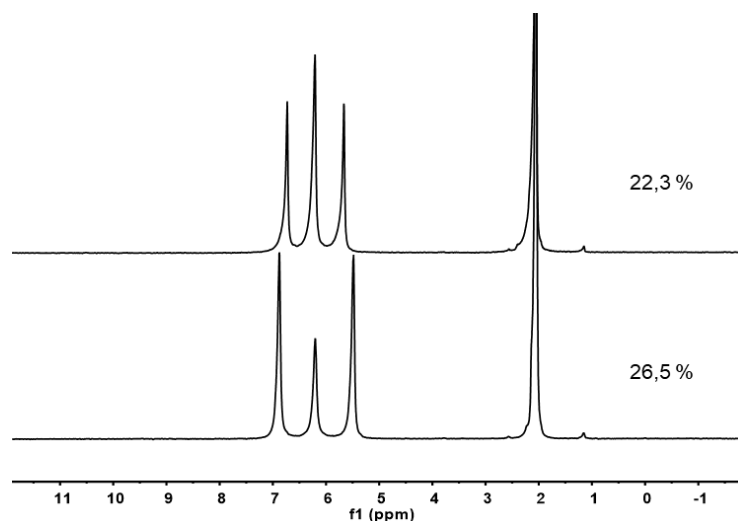


Abbildung 4.17:  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren (107 MHz) von  $\text{CDCl}_3$  in einer anisotropen Phase von PSMBOBDG(MAJ03172)/ $\text{CDCl}_3$  mit (-)-IPC 2(-) bei 297 K. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

Die Beobachtung der isotropen Anteile, könnte darauf hindeuten, dass eine längere Equilibraionszeit von Nöten ist, um eine vollständige Ausrichtung der Polymerketten zu erreichen. Weiterhin ist es denkbar, dass der im Falle von MAJ03172 zugegebene Analyt ((-)-IPC 2(-)), die Ausbildung der flüssigkristallinen Phase stört. Deshalb wurde eine weitere Probe von MAJ03172 ohne Analyt für einen längeren Zeitraum ( $>10$  min) im Spektrometer untersucht. Anhand von  $^2\text{H}$ -Imaging Experimenten<sup>[314]</sup> (Abbildung 4.18 und Abbildung 4.19), welche im Rahmen dieser Untersuchung aufgenommen wurden, kann gezeigt werden, dass unter Verwendung von MAJ03172 ein zweiphasiges System erhalten wird.

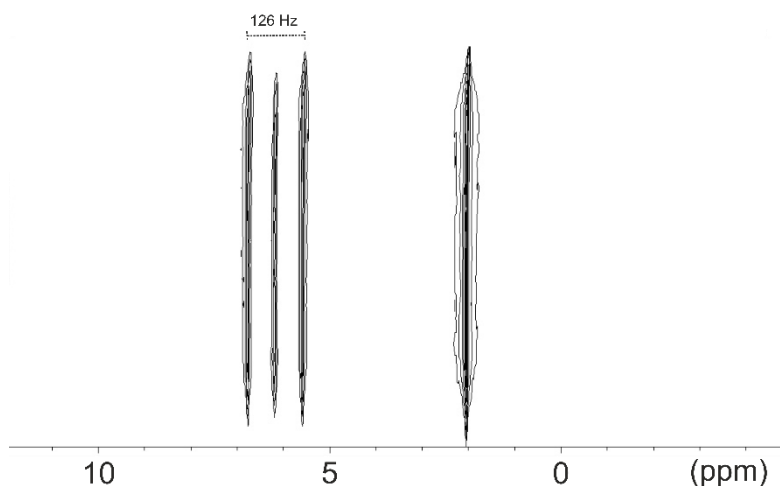


Abbildung 4.18:  $^2\text{H}$ -Image (107 MHz) von  $\text{CDCl}_3$  in einer anisotropen Phase von  $\text{PSMBODG(MAJ03172)/CDCl}_3$  (22,5 % w/w) bei 297 K. Das Spektrum wurde direkt nach der Einführung der Probe in das Spektrometer gemessen. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

Anhand von Abbildung 4.18 ist zu erkennen, dass die isotropen Anteile im Anschluss an die Probenpräparation (via Zentrifugation) homogen über die Probe verteilt sind. Bereits 1,5 h nach der Einführung der Probe in das Spektrometer ist zu erkennen, dass ein zweiphasiges System resultiert (siehe Abbildung 4.19). Im unteren Bereich der Probe liegt eine rein isotrope Phase vor, während im oberen Bereich eine anisotrope Phase erhalten wird. Es ist demnach davon auszugehen, dass sich ein mit  $\text{CDCl}_3$  angereicherter Teil der Probe nach längerer Standzeit absetzt. Die beobachtete Quadrupolaufspaltung, ist vor und nach der Phasenseparation gleich (126 Hz) und liegt damit in einer nahezu identischen Größenordnung mit der im Falle von MAJ03152 beobachteten Quadrupolaufspaltung.

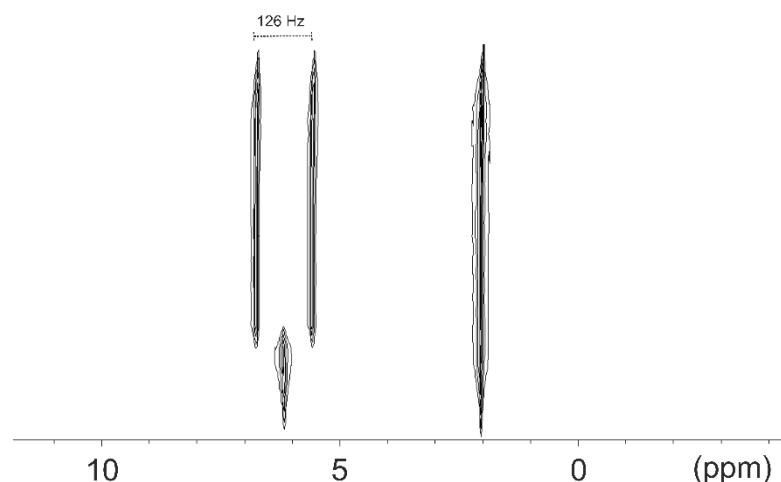


Abbildung 4.19:  $^2\text{H}$ -Image (107 MHz) von  $\text{CDCl}_3$  in einer anisotropen Phase von PSMBODG(MAJ03172)/ $\text{CDCl}_3$  (22,5 % w/w) bei 297 K. Das Spektrum wurde 1,5 h nach der Einführung in das Spektrometer gemessen. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

Das beobachtete Verhalten ist demzufolge weder auf eine zu kurze Equilibrationszeit noch auf eine Auswirkung des (-)-IPCs **2(-)** zurückzuführen. Beim Polymer aus MAJ03172 (zweiphasig) handelt es sich um PSMBODG **33D** während es sich im Falle von MAJ03152 (einphasig) um PSMBOLG **33L** handelt. Das beobachtete Verhalten könnte demnach durch unterschiedliche Eigenschaften der beiden diastereomeren Polymere zu begründen sein. Deshalb wurde mit MAJ03166 eine weitere Polymercharge von PSMBOLG **33L** untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde ebenfalls die Ausbildung eines zweiphasigen Systems beobachtet. Diese Beobachtung wurde auch durch eine Betrachtung der Polymerphasen unter gekreuzten Polarisationsfiltern deutlich (siehe Abbildung 4.20). Somit kann letztendlich auch ein unterschiedliches Verhalten aufgrund des diastereomeren Verhältnisses der Polypeptide **33L** und **33D** ausgeschlossen werden. Weshalb das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Polymerchargen vorliegt ist letztlich unklar. Die Produktion von verlässlichen Ergebnissen, speziell in Bezug auf die Untersuchung des Alignment Prozesses, ist unter Anbetracht dieser Ausgangsbedingungen fraglich. Deshalb wurden zugunsten anderer vielversprechenderer Projekte letztlich keine weiteren Versuche zu den Polypeptiden **33L** und **33D** durchgeführt.



Abbildung 4.20: Betrachtung der Proben von PSMBOLG **33L** der Chargen MAJ03166 (links) und MAJ03152 (rechts) in  $\text{CDCl}_3$  unter gekreuzten Polarisationsfiltern. Im Falle von MAJ03166 ist im unteren Bereich der Probe ein Teil zu erkennen, welcher keine Doppelbrechung aufweist.

#### 4.1.3. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -Sperillyl-L/D-glutamat (PSPL/DG) **34L/34D**

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

M. Alcaraz Janßen, Prof. Dr. C. M. Thiele „Poly- $\gamma$ -S-perillyl-L-glutamate and Poly- $\gamma$ -S-perillyl-D-glutamate: diastereomeric alignment media used for the investigation of the alignment process”, *Chem. Eur. J.* DOI 10.1002/chem.201905447

Diese Veröffentlichung steht unter folgender Creative Commons Lizenz:

Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitung 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

In dieser Arbeit wurde der Einfluss einer chiralen Seitenkette auf den Alignment Prozess bzw. auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften polypeptidbasierter Alignment Medien untersucht. Hierzu wurden die Polypeptide PSPLG **34L** und PSPDG **34D** synthetisiert, welche in diastereomerem Verhältnis zueinanderstehen. Das Chiralitätszentrum in der Seitenkette, welches in beiden Polypeptiden die gleiche Konfiguration aufweist, geht auf die Verwendung von S-Perillylalkohol im Rahmen der Synthese zurück. Dieser chirale Alkohol wurde dabei über eine Appel-Reaktion zunächst in das entsprechende Halogenalkan überführt. Anschließend erfolgte eine regioselektive Veresterung, welche durch die Verwendung des Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L**, indem die Carboxygruppe komplexiert vorliegt, ermöglicht wurde. Die anschließende Entschützung wurde mit einer EDTA-Lösung durchgeführt. Die Synthese des NCAs erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[301]</sup> unter Verwendung

einer Phosgen-Maßlösung. Weiterhin wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[234]</sup>  $\alpha$ -Pinen zugesetzt, welches als HCl-Fänger dienen soll, wodurch eine Reaktion mit Doppelbindungen verhindert werden soll. Das erhaltene kristalline NCA wurde mittels Übersichten, unter Verwendung einer Spritzenpumpe in Anlehnung an Lit.<sup>[91]</sup>, durch zweifache Rekristallisation aufgereinigt. Das hierdurch erhaltene kristalline NCA wurde unter Verwendung des Initiatorsystems aus DMEA und TUS **21** in Anlehnung an Lit.<sup>[269]</sup> polymerisiert. Die Polymerisation wurde mehrfach durchgeführt, wobei vergleichbare Polymere bezüglich des Molekulargewichts und des PDIs erhalten werden konnten. Dies ist ein großer Erfolg im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Polymersynthese. Dies war insbesondere wichtig, um möglichst vergleichbare Polymere für die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zugänglich zu machen. Es ist bereits an PBLG **1L** gezeigt worden, dass das Molekulargewicht der Polymere keinen signifikanten Einfluss auf die induzierte Orientierung von Analyten hat. Dies sollte auch auf die in dieser Arbeit synthetisierten Polymere übertragbar sein<sup>[91]</sup>. Dennoch mögliche Effekte des Molekulargewichts können durch die erreichte Ähnlichkeit der Polymere ausgeschlossen werden. Die Sekundärstruktur der erhaltenen Polypeptide wurde mittel CD-Spektroskopie untersucht. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass PSPLG **34L** eine rechtsgängig und PSPDG **34D** eine linksgängig  $\alpha$ -helikale Struktur in THF und in TCE aufweisen. Die Seitenkette zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die erhaltenen CD-Spektren. Analoge Beobachtungen werden auch in der Literatur beschrieben<sup>[190]</sup>. Des Weiteren wurde eine 1:1-Mischung der beiden Polypeptide untersucht, welche nahezu keinen Cotton-Effekt zeigt und damit den „racemischen“ Charakter bezüglich der Rückgrate der Polymere wiedergibt. Neben diesen Messungen wurden die Polymere im Hinblick auf ihre Verwendung als Alignment Medien untersucht. Es konnte anhand der beobachteten Doppelbrechung gezeigt werden, dass die Polymere in der Lage sind flüssigkristalline Phasen in CDCl<sub>3</sub> auszubilden. Weiterhin wurde anhand von <sup>2</sup>H-NMR-Messungen gezeigt, dass die Polypeptide als Alignment Medien fungieren und das benötigte Alignment induzieren. Hierbei wurden unterschiedliche Größen an Quadrupolaufspaltungen des Lösungsmittels CDCl<sub>3</sub> für die beiden diastereomeren Polypeptide beobachtet, obwohl die Konzentrationen der Polypeptide innerhalb der Phasen vergleichbar waren. Das Vorzeichen dieser Quadrupolaufspaltungen wurde über die Beziehung, dass positive <sup>1</sup>D<sub>CD</sub> Kopplungen gemäß Lit.<sup>[315]</sup> mit negativen Quadrupolaufspaltungen über die gleiche Bindung im Verhältnis stehen, bestimmt. Die entsprechenden <sup>1</sup>T<sub>CD</sub> Kopplungen, welche zur Ermittlung der <sup>1</sup>D<sub>CD</sub> Kopplungen über Gleichung 2.5 nötig waren, wurden über die <sup>13</sup>C-Satelliten in den <sup>2</sup>H-NMR-Spektren bestimmt. Letztlich konnte hierdurch ein negatives Vorzeichen für die



Quadrupolaufspaltungen in allen gemessenen NMR-Proben bestimmt werden. Ein Vorzeichenwechsel fand demnach nicht statt. Der Unterschied in den Größen der beobachteten Quadrupolaufspaltungen, deutet dennoch auf ein unterschiedliches Verhalten der beiden diastereomeren Polypeptide hin und wurde als vielversprechendes Zeichen im Hinblick auf Untersuchungen zur Enantiodifferenzierung gewertet. Um den Einfluss der chiralen Seitenkette auf die Enantiodifferenzierung untersuchen zu können, wurde diese zunächst in beiden Polypeptiden bestimmt. Hierfür wurden die Enantiomere von IPC (**2(+)**, **2(-)**) als auch von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) als Modell-Analyten verwendet. Proben aller daraus resultierenden Kombinationen ((+)- **2(+)** und (-)-IPC **2(-)** in PSPLG **34L** und PSPDG **34D**, sowie (+)- **9(+)** und (-)- $\beta$ -Pinen **9(-)** in PSPLG **34L** und PSPDG **34D**) wurden unter Verwendung von  $\text{CDCl}_3$  angefertigt. Von all diesen Proben wurden CLIP-HSQC<sup>[95]</sup> NMR-Spektren aufgenommen, welche eine gute Spektrenqualität aufwiesen. Die Extraktion der Kopplungen, als auch die Bestimmung deren Fehler, erfolgte gemäß der in Lit.<sup>[307]</sup> beschriebenen Fitting-Prozedur. Unter Verwendung der über Gleichung 2.5 berechneten residualen dipolaren Kopplungen ( $^1D_{\text{CH}}$ ), wurden Orientierungstensoren über die Software RDC@hotFCHT<sup>[128,131,136]</sup> bestimmt. Die gleiche Software wurde zur anschließenden Bestimmung der  $\beta$ -Winkel zwischen den erhaltenen Orientierungstensoren verwendet. Anhand der resultierenden Ergebnisse konnte zunächst gezeigt werden, dass beide Polypeptide enantiodifferenzierende Eigenschaften aufweisen. Die Enantiodifferenzierung für IPC (**2(+)**, **2(-)**) als auch für  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) ist jedoch in den beiden Polypeptiden PSPLG **34L** und PSPDG **34D** gleich, was aus den nahezu identischen  $\beta$ -Winkeln hervorgeht. Diese Tatsache würde eigentlich für enantiomorphe Systeme, also im Falle achiraler Seitenketten erwartet werden. Im hier vorliegenden Fall einer chiralen Seitenkette und diastereomorphen Systemen ist diese Beobachtung ein Zeichen dafür, dass die chirale Seitenkette keinen signifikanten Einfluss auf die Enantiodifferenzierung hat. Dieses Resultat wurde aufgrund der in Literatur<sup>[190]</sup> beschriebenen Effekte einer chiralen Seitenkette nicht erwartet. Infolge dessen wurden weitere Proben präpariert, welche die beiden Polymere in einer 1:1-Mischung enthalten. In diesen liegt das Rückgrat der Polymere „racemisch“ vor, weshalb in diesen Proben ausschließlich der potentielle enantiodifferenzierende Effekt der chiralen Seitenkette erwartet wird. Die Enantiodifferenzierung von IPC (**2(+)**, **2(-)**) als auch von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) wurde für diese 1:1-Mischung bestimmt. Für beide Analyten wurde hierbei ein  $\beta$ -Winkel von  $1,3^\circ$  erhalten. Dieses Resultat passt zu den vorherigen Ergebnissen und impliziert ebenfalls, dass die chirale sterisch anspruchsvolle Seitenkette keinen signifikanten Einfluss auf die Enantiodifferenzierung zu haben scheint. Die Orientierungstensoren, welche im Rahmen der Messungen von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) erhalten

wurden, sind weniger gut definiert als die, die aus den IPC (**2(+)**, **2(-)**) Messungen resultierten. Diese Tatsache wird durch die Datenpunktverteilungen, welche durch Monte-Carlo-Simulation innerhalb der experimentellen Fehler im Rahmen der Bestimmung der Orientierungstensoren erhalten wurden, verdeutlicht. Um die Datenlage zu verbessern und damit die gewonnenen Erkenntnisse zu verifizieren wurden HH-RDCs aller  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) Proben gemessen. Die Beträge der HH-RDCs wurden aus TSE-PSYCHEDELIC<sup>[109,119]</sup> Messungen erhalten. Im Gegensatz zu den CH-RDCs sind die Vorzeichen der HH-RDCs nicht bekannt. Diese wurden mit Hilfe der Kombination absoluter Vorzeicheninformationen aus P.E.HSQMBC<sup>[117]</sup> Experimenten und relativer Vorzeicheninformationen aus CT- $\beta$ -COSY<sup>[119]</sup> Experimenten bestimmt. Im Anschluss wurden Orientierungstensoren unter Verwendung der HH-RDCs allein und unter Verwendung der HH-RDCs und CH-RDCs in Kombination bestimmt. Anhand der Datenpunktverteilungen aus der Monte-Carlo-Simulation ist ersichtlich, dass die Tensorqualität im Vergleich zur ausschließlichen Verwendung von CH-RDCs deutlich gesteigert werden konnte. Dies trifft sowohl für die HH-RDCs allein, als auch für die Kombination von CH-RDCs und HH-RDCs zu. Die Betrachtung der zugehörigen  $\beta$ -Winkel zeigt, dass auch unter Verwendung der HH-RDCs, keine signifikanten Unterschiede in der Enantiodifferenzierung zwischen PSPLG **34L** und PSPDG **34D** festzustellen sind. Außerdem sind die  $\beta$ -Winkel, welche im Falle der 1:1-Mischung erhalten wurden nahezu Null. Diese Resultate werden ebenfalls sowohl für die HH-RDCs allein, als auch für die Kombination von CH-RDCs und HH-RDCs erhalten. Durch das Einbeziehen der HH-RDCs konnte demnach nicht nur die Qualität der Orientierungstensoren gesteigert werden, es konnte ebenso gezeigt werden, dass keine falschen Schlüsse aufgrund der weniger gut definierten CH-RDC-Tensoren gezogen wurden. Letztendlich zeigen die synthetisierten Polypeptide eine durchaus hohe Enantiodifferenzierung sowohl für  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) als auch für IPC (**2(+)**, **2(-)**). Für letzteres ist es sogar die höchste, welche bisher unter Verwendung eines Polyglutamat basierten Alignment Mediums unter vergleichbaren Bedingungen bestimmt wurde. Das Ziel ein Alignment Medium zu synthetisieren, welches hohe Enantiodifferenzierung zeigt, ist demnach erreicht. Allerdings ist dies nicht auf die Chiralität der Seitenkette zurückzuführen, sondern vielmehr ein Resultat der Performance des gesamten Polypeptids. Die erhaltenen Resultate zeigen, dass die Chiralität der Seitenkette nicht zwangsläufig zu einer matched/mismatched Situation führen muss. Weiterhin wird deutlich, dass die Vorgänge bzw. Faktoren, welche den Alignment Prozess bestimmen sehr komplex sind und bisher nicht erklärt werden können. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist demnach erforderlich.

Die zu Beginn dieses Abschnitts erwähnte Veröffentlichung ist im Folgenden unverändert angegeben.

## Chirality

# Poly- $\gamma$ -S-perillyl-L-glutamate and Poly- $\gamma$ -S-perillyl-D-glutamate: Diastereomeric Alignment Media Used for the Investigation of the Alignment Process

Marcel Alcaraz Janßen and Christina M. Thiele<sup>\*[a]</sup>

**Abstract:** Residual dipolar couplings (RDCs) offer additional information for structure elucidation by NMR spectroscopy. They are measured in anisotropic media, such as lyotropic liquid crystalline phases of polypeptides. Today, some suitable polypeptides are known. Nevertheless, structural influences of these polypeptides on the alignment properties are not really understood. Thus, which influence a chiral side chain has on enantiodiscrimination and whether we can improve the enantiodifferentiation significantly by adding an

additional chiral center in the side chain are questions of interest. Therefore, new diastereomeric polypeptide-based alignment media with an additional chiral center in the side chain derived from perillyl alcohol were synthesized and their properties were investigated (secondary structure, liquid crystallinity, etc.). The enantiomers of isopinocampheol and  $\beta$ -pinene were used as model analytes for the study of enantiodiscrimination. Additionally, the usage of  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -RDCs to improve the alignment tensor quality is demonstrated.

## Introduction

NMR spectroscopy is one of the most popular methods in structure elucidation of organic molecules. Apart from various routinely used methods, residual dipolar couplings (RDCs) as anisotropic NMR parameters provide helpful and complementary structural information. Over the last decades they have been receiving a lot of attention.<sup>[1,2]</sup> This is due to their utility for the determination of the spatial structure as they yield complementary information to those of established approaches, like NOE<sup>[3–5]</sup> or  $J$ -couplings.<sup>[6,7]</sup> RDCs are anisotropic NMR parameters. To get access to anisotropic NMR parameters, an anisotropic environment which induces weak alignment is necessary.<sup>[8]</sup> Two major concepts for measurements of non-water soluble analytes found their way into application: There are alignment media based on either anisotropically swollen gels or lyotropic liquid crystals (LLCs).<sup>[9–11]</sup> Apart from a few exceptions<sup>[12–14]</sup> most of the gels are not chiral. In contrast to that, the LLCs are mainly based on helical mesogens<sup>[15–17]</sup> or other helical constructs<sup>[18,19]</sup> with a defined screw sense. In the case of polypeptides,<sup>[20]</sup> which include the most prominent lyo-

tropic liquid crystalline alignment media (poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate (PBLG) and poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamate (PELG)),<sup>[15,21–25]</sup> the screw sense is determined by the configuration of the amino acid building up the backbone. For other examples, like poly-acetylenes,<sup>[25,26]</sup> polyguanidines<sup>[27]</sup> and polyisocyanides<sup>[17,28]</sup> the chiral information for the helical sense is derived from the side chain. But no matter what determines the helical sense, if the helices are homochiral or rather if they have a preferred handedness they allow for enantiodifferentiation.<sup>[22–33]</sup> This is one of the most interesting characteristics of the investigation of alignment properties.

Which properties of alignment media are mainly responsible for the extent of the enantiodifferentiation between enantiomers is so far not really understood. Nevertheless, this question is of interest as some predictions about the alignment process are needed. This is especially important concerning the theoretical aspect of the determination of the absolute configuration in the future.<sup>[34]</sup> Some alignment media based on polypeptides are known and have been investigated with respect to enantiodiscrimination and solute-polymer interaction.<sup>[15,20,29–31,35–40]</sup> In these investigations, it became clear that the enantiodifferentiation induced by these polypeptides depends, among other things, on their side chain. Hence, the question came up, whether the chirality of the side chain in polypeptide-based media would have an influence on the alignment process.

In the case of a polypeptide with an achiral side chain the enantiodifferentiation is caused by diastereomorphous interactions between the analyte and the homochiral helix of the polypeptide backbone. Hence, different orientations are obtained for two enantiomers measured in a homochiral polypeptide. In contrast to that, the same orientation results if one enantiomer is measured in the polypeptide with the L-amino

[a] M. Alcaraz Janßen, Prof. Dr. C. M. Thiele  
Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Technical University of Darmstadt  
Alarich-Weiss-Str. 16, 64287 Darmstadt (Germany)  
E-mail: cthiele@thielelab.de

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:  
<https://doi.org/10.1002/chem.201905447>.

© 2020 The Authors. Published by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.  
This is an open access article under the terms of Creative Commons Attribution NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

acid and the other enantiomer is measured in the polypeptide with the D-amino acid. This is due to the enantiomorphous relation between these systems. As a result, only two different orientations are obtained by comparing the four possible combinations [analyte (+ or −) and polypeptide (L or D)]. The situation becomes more complex if an additional stereogenic element is added in the polypeptide side chain, as the polymers then become diastereomeric. If one could treat the helix and the chiral side chain as separate entities an additional site for diastereomorphous interactions (DI) is provided (Figure 1). It is assumed that this additional interaction has a significant influence on the induced analyte orientation. The resulting enantiodifferentiation should thus depend on the helical sense and on the chiral information from the side chain. If the polypeptide is available with the amino acid in the L and D configuration (as glutamic acid is available both in L- and D-configuration), four systems [analyte (+ or −) and polypeptide (5L or 5D)] can be prepared (as the side chain is available only in S-configuration, see Figure 1). Systematic considerations of the orientations induced by different combinations of analyte configuration, side chain configuration and backbone sense should thus allow for the determination of the influence of the side chain's chirality by permuting the stereogenic elements.

Poly-γ-S-2-methylbutyl-L-glutamate and poly-γ-S-2-methylbutyl-D-glutamate have previously been used to determine the enantiodifferentiation between (+)-isopinocampheol [(+)-IPC] and (−)-isopinocampheol [(−)-IPC], respectively.<sup>[36]</sup> The results indicated, that there is a “matched” and a “mismatched” situation. This means that the chiral information from the side

chain works in one case hand in hand with the chiral backbone (matched), resulting in a higher enantiodifferentiation relative to the other case, in which the enantiodifferentiation is lower (mismatched). Nevertheless, the difference between the enantiodifferentiation of the two situations is rather small. The influence of the chiral backbone seemed to be higher than the influence of the chiral side chain. Thus, the idea to introduce a bulkier chiral side chain, which should have a bigger influence, came up. This should not only contribute to increase the amount of available highly enantiodifferentiating alignment media but also allow for further investigations concerning influences on enantiodifferentiation and the alignment process.

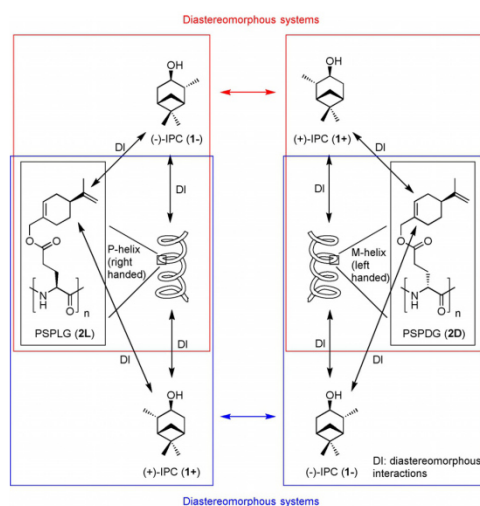
In the present study, we synthesized the novel polymers poly-γ-S-perillyl-L-glutamate **2L** and poly-γ-S-perillyl-D-glutamate **2D** which are diastereomers to each other. After the synthesis, we were able to prepare liquid crystalline phases of these polymers and we investigated their alignment properties concerning enantiodifferentiation and side chain influence. Furthermore, the usage of <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-RDCs to improve the quality of alignment tensors is demonstrated.

## Results and Discussion

### Synthesis of poly-γ-S-perillyl-L-glutamate **2L** and poly-γ-S-perillyl-D-glutamate **2D**

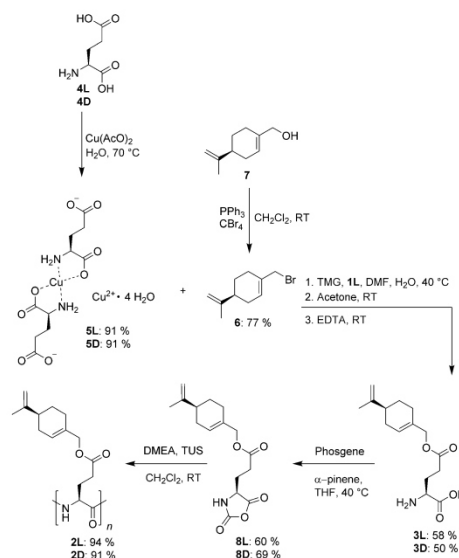
In order to provide excellent spectral quality polypeptides of high molecular weight are necessary. It has already been shown for PBLG that the resulting analyte orientation does not depend on the molecular weight of the polypeptide.<sup>[41]</sup> The same is assumed to be valid here. Nevertheless, the macromolecular properties of the two diastereomeric polymers should be comparable to avoid any disturbing influences thus asking for a controlled (ring-opening) polymerization of N-carboxyanhydrides (NCAs), which are directly obtained from the corresponding amino acid esters.

Our first step in that direction consists of synthesizing the amino acid ester **3L** (Scheme 1). In the case of glutamic acid (**4L**), there are two carboxyl groups. The regioselectivity of the esterification must thus be controlled to take place exclusively at the γ-carboxyl group. Different methods for regioselective γ-esterification of the carboxyl group are known.<sup>[42–47]</sup> We tried different procedures (using N-phthalyl protection,<sup>[42]</sup> using tetrafluoroboric acid<sup>[45]</sup> and using alkylboranes<sup>[46,47]</sup>) to get access to **3L**. None of them were successful, thus we ended up using the improved copper(II) strategy developed by Van Heeswijk.<sup>[44]</sup> Glutamic acid **4L** is converted into complex **5L** by reaction with copper(II) acetate in excellent yields. The isolated complex **5L** is then used in the esterification step, which starts with a change of the counterion by N,N,N',N'-tetramethylguanidine (TMG) to improve the solubility of the reactants. The following esterification proceeds regioselectively due to the complexation of the α-carboxyl group by copper(II). The alkenyl bromide **6** used is derived from the corresponding alcohol **7** by an Appel reaction. The copper is successfully removed from the complex with a freshly prepared ethylenediaminetetraacetic acid solution (EDTA) in a following step.



**Figure 1.** Possible diastereomorphous interactions (DI) between analytes (1−, 1+) and polypeptide based alignment media (**2L**, **2D**) with chiral side chains. The relation of the combinations in the two red boxes is diastereomorphous with respect to each other (the same is true for the blue combinations). This is in contrast to polypeptides with achiral side chains in which these combinations would be enantiomorphous.





**Scheme 1.** Synthesis of PSPLG **2L** via regioselective  $\gamma$ -esterification of **4L** to **3L**, following conversion to **8L** using phosgene and polymerisation to yield **2L**. Yields for the synthesis of PSPDG **2D**, which follows the same route, are given underneath.

The glutamic acid ester **3L** is then converted to the corresponding NCA **8L** by reacting the ester **3L** under an argon atmosphere with a solution of phosgene in toluene in the presence of  $\alpha$ -pinene.  $\alpha$ -pinene is added to avoid side-reactions due to HCl, which stems from the conversion of phosgene.<sup>[48]</sup> This is not only important to avoid side reactions that might lead to ring opening of the NCA<sup>[48]</sup> but also to avoid hydrohalogenation of the double bonds in product **8L**. After the reaction the solution becomes clear (indicating completed reaction), the product **8L** is isolated by transferring the solution into *n*-hexane. The white crystals obtained are recrystallized twice from tetrahydrofuran/*n*-hexane by adding a *n*-hexane layer slowly on top of a tetrahydrofuran layer containing the NCA by the use of a syringe pump. This strategy, which allows very slow crystallization, was used by our group for the purification of other NCAs before and is highly recommendable to obtain pure NCAs.<sup>[41,49]</sup> Last but not least we use the combination of *N,N*-dimethyl ethanolamine (DMEA) and *N,N*-bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea<sup>[50]</sup> (TUS) as initiation system to prepare the polypeptides.<sup>[51]</sup> A monomer to initiator ratio of 500:1 is used to ensure that the desired polypeptides **2L** and **2D** are long enough for their use as alignment media. The synthesized polypeptides **2L** and **2D** have narrow molecular weight distributions (Table 1) and decent polydispersity indices (PDI). Furthermore, the two batches synthesized are comparable in terms of MW and PDI demonstrating the reproducibility of the polymerization.

**Table 1.** GPC results for the synthesized polymer batches.

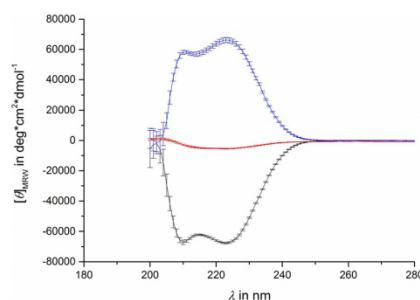
Polymer <sup>[a]</sup>	M/I	$M_n$ <sup>[b]</sup>	$M_w$ <sup>[b]</sup>	PDI
S1 1	500	$2.97 \times 10^5$	$3.76 \times 10^5$	1.27
S2 1	500	$2.87 \times 10^5$	$3.69 \times 10^5$	1.29
S1 2	500	$2.35 \times 10^5$	$2.87 \times 10^5$	1.22
S2 2	500	$2.06 \times 10^5$	$2.81 \times 10^5$	1.36

[a] Configuration of side chain and amino acid followed by batch number. [b]  $M_n$  is the number average molar mass and  $M_w$  is the mass average molar mass. Expressed in  $\text{g mol}^{-1}$ . Determined relative to polystyrene standards.

An important fact, which should be mentioned, is that the polymers were found not to be bench stable for prolonged periods of time. They become insoluble if they are stored at room temperature. We believe that this is due to the reactivity of the double bonds. This problem can be easily solved by storage in a freezer ( $-30^\circ\text{C}$ ) in the dark. This is thus highly recommended. The polymers stored under these conditions are stable over months.

## Secondary structures, liquid crystalline behavior and alignment properties

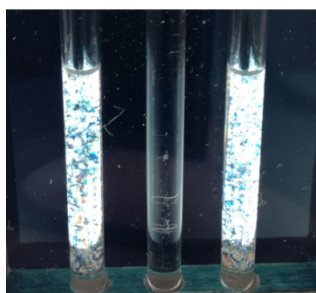
To determine the secondary structure of the polypeptides **2L** and **2D** synthesized, their chiroptical properties were investigated by the measurement of CD-spectra (Figure 2) in 1,1,2,2-tetrachloroethane (TCE) and THF (see Supporting Information). THF does not show a solvent cut off in the region of interest for  $\alpha$ -helical structures in polypeptides (about 220 nm). Thus, CD measurements in THF are straightforward. TCE is chosen as solvent as it is halogenated like chloroform (used for NMR). The issue with the solvent cutoff is circumvented by using a 0.01 mm cuvette. As expected, a negative Cotton effect was observed for the L-polymer **2L** and a positive Cotton effect was observed for the D-polymer **2D**. Additionally, the typical two (negative and positive) maxima for  $\alpha$ -helices in the region of 220 nm are observed. This indicates  $\alpha$ -helical secondary structures, being right and left handed, respectively, for the



**Figure 2.** CD-spectra of poly- $\gamma$ - $\gamma$ -perillyl-L-glutamate **2L** (black), poly- $\gamma$ - $\gamma$ -perillyl-D-glutamate **2D** (blue) and a 1:1 mixture (red) of them in TCE.  $[\theta]_{\text{MWR}}$  is the mean residue molar ellipticity.

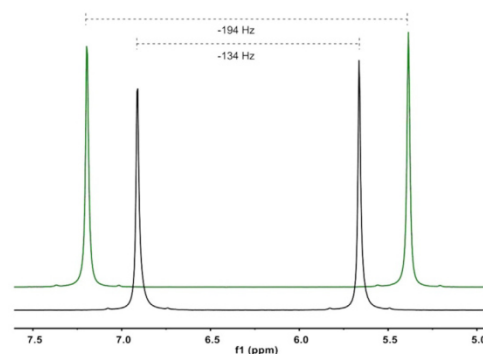
two polypeptides (**2L** and **2D**). All these findings are in agreement with literature data for other polypeptides based on glutamic acid.<sup>[36,37]</sup> Despite the fact that the polymers are diastereoisomers, the curves are approximately mirror images with respect to each other. This behavior indicates the enantiomeric character of the backbone of the polypeptides. The chiral side chain has obviously no significant influence on the CD-spectra. This finding is also in agreement with the literature.<sup>[36]</sup> Additionally CD-spectra of a 1:1 mixture of both polypeptides were measured. The resulting curve shows only a very minor amplitude confirming the “racemic” mixture of right- and left-handed backbones. Additionally, the “racemic” mixtures are prepared by weighing, which is never perfectly exact.

In addition to the question of helicity, the desired ability to form lyotropic liquid crystalline phases was of interest and indicates whether the polypeptides are useful as alignment media. Therefore, samples of the polypeptides were prepared and viewed under crossed polarization filters (Figure 3). The birefringent behavior of these samples provide evidence for their liquid crystalline behavior.



**Figure 3.** Samples of the polypeptides **2L** (left) and **2D** (right) in  $\text{CDCl}_3$  between crossed polarization filters. Birefringence is observed for the polypeptide samples in contrast to the isotropic water reference (middle).

Whether these phases are suitable as alignment media becomes clear only if quadrupolar splittings of the solvent signal are observed in the  $^2\text{H}$ -spectra of the polypeptides in bulk samples of  $\text{CDCl}_3$  (see Figure 4). It is highly remarkable that different sizes of quadrupolar splitting are observed for the L-polymer **2L** and D-polymer **2D** with respect to each other despite identical concentrations and similar molecular weights. An analogous behavior is observed for all samples independent of analyte (see Supporting Information). It would thus be interesting to investigate whether the signs of the quadrupolar splittings of the solvent are different or identical in these diastereomeric media. The signs of the quadrupolar splittings of the solvent have been evaluated based on the known fact that positive one-bond dipolar couplings ( $^1D_{\text{CD}}$ ) are related to negative quadrupolar splittings for the same bond (see corresponding equation in literature<sup>[52]</sup>).  $^1T_{\text{CD}}$  (was measured to be ca. 37 Hz in all samples), as determined from the  $^{13}\text{C}$ -satellites in the  $^2\text{H}$ -spectra and  $^1J_{\text{CD}}$  (32 Hz) of  $\text{CDCl}_3$  were used to calculate



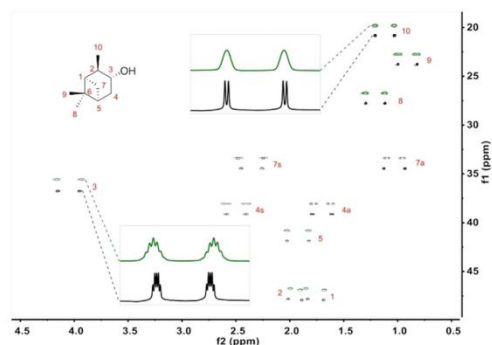
**Figure 4.**  $^2\text{H}$ -spectra (107 MHz, 300 K) of  $\text{CDCl}_3$  within LLC phases of **2L** (black, 10.5% w/w) and **2D** (green, 10.6% w/w) with (+)-IPC, respectively. The  $^2\text{H}$  signal of  $[\text{D}_6]\text{acetone}$  in the added capillary was used for chemical shift referencing. Note, that the shift of  $\text{CDCl}_3$  is affected by the presence of the polypeptides.

$^1D_{\text{CD}}$  ( $^1T_{\text{CD}} = ^1J_{\text{CD}} + 2^1D_{\text{CD}}$ ) which is thus positive in all samples. Hence, a negative sign results for the quadrupolar splitting of  $\text{CDCl}_3$  for all samples. Nevertheless, the different sizes of quadrupolar splitting suggest that this is caused by the diastereomeric relationship between the two polymers and was considered very promising in terms of enantiodiscrimination and the investigation of the influence of the side chain on the orientational process. The investigation of the enantiodifferentiation caused by each of the polypeptides, which might potentially be influenced as well, was therefore of interest as a next step.

#### Enantiodifferentiation and influence of the side chain

For the investigation of the influence of the side chain's chirality the enantiodifferentiation of a pair of enantiomers in both of the diastereomeric polypeptides has to be considered. It would be expected that a different extent of enantiodifferentiation, with respect to the two polymers, is observed. We decided to use the enantiomers of IPC as well as the enantiomers of  $\beta$ -pinene as analytes due to the fact that they are rigid and both enantiomers of each of them are commercially available. Additionally their structure is well known and they were already used within RDC analyses.<sup>[23,37,41]</sup> According to that, samples for all combinations ((+)- and (−)-IPC in L-polymer **2L** and D-polymer **2D** and (+)- and (−)- $\beta$ -pinene in L-polymer **2L** and D-polymer **2D**) in  $\text{CDCl}_3$  were prepared. The resulting CLean In Phase (CLIP)-HSQC<sup>[53]</sup> spectrum of one anisotropic sample is shown and compared to the isotropic one in Figure 5.

Narrow line shapes demonstrate the high quality of the spectra. Total and scalar coupling constants are extracted by reading out specific traces, following phase correction and fitting them to a copy of themselves using an established approach.<sup>[54]</sup> The errors are determined using the same fitting approach, also reported in the literature.<sup>[54]</sup> Residual dipolar couplings are calculated using the expression  $^1T_{\text{CH}} = ^1J_{\text{CH}} + 2^1D_{\text{CH}}$ . Order tensors are determined for all data sets using the soft-

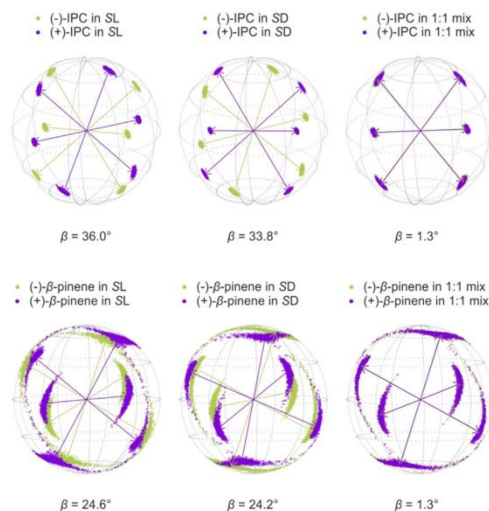


**Figure 5.** CLIP-HSQC<sup>[53]</sup> spectrum (700 MHz, 300 K) of (–)-IPC in an anisotropic phase of PSPLG/CDCl<sub>3</sub> (green, 10.6 % w/w) and (–)-IPC in CDCl<sub>3</sub> (black). The descriptors *a* (antiperiplanar) and *s* (synperiplanar) describe the orientation of the diastereotopic protons relative to the dimethyl bridge. Chemical shift referencing was done with respect to the isotropic measurement. The spectrum from the anisotropic measurement is shifted in order to obtain the stacked plot.

ware RDC@hotFCHT.<sup>[55–57]</sup> The eigenvectors of the Saupe tensors are shown in Figure 6.

For IPC and  $\beta$ -pinene, respectively, enantiodifferentiation is observed in both polypeptides. Enantiodifferentiation, in the case of RDC analysis, is usually quantified and discussed in terms of the generalized angle  $\beta$ <sup>[58,59]</sup> which represents the “5D”-angle between two alignment tensors. The cosine of this angle yields the normalized scalar product between them. Thus, a  $\beta$ -angle of 90° means that the alignment tensors are perpendicular to each other, whereas a  $\beta$ -angle of 0° means that they are collinear. Using the angle  $\beta$  to quantify enantiodifferentiation is straightforward as it does not only include considerations of the orientations but also considerations of the shapes of the compared tensors.<sup>[16,58,59]</sup> The  $\beta$ -angles determined for IPC in the L-polymer **2L** and in the D-polymer **2D**, respectively, are both above 30°, indicating comparatively high enantiodiscrimination. One would have expected different  $\beta$ -angles for the two diastereomeric polymers, though. Surprisingly, these are very similar. This observation indicates that no significant influence of the side chain’s chirality on the orientation of IPC can be observed. This is the result expected for enantiomorphous systems, but not for diastereomeric polymers. For the  $\beta$ -angles obtained from the measurements of  $\beta$ -pinene analogous findings are made although tensor orientations are much less well defined. This is indicated by the rather large spread of points in Figure 6.

The vanishing difference in  $\beta$  between diastereomeric polymers was not expected and is not in accordance with the literature.<sup>[36]</sup> Therefore further samples, containing both polymers in a 1:1 mixture, were prepared. These samples can be considered as containing a “racemic” backbone and shall thus demonstrate the influence of the side chain’s chirality. In the case of  $\beta$ -pinene as well as for IPC,  $\beta$ -angles of about 1.3° were obtained. These results are thus in accordance with the findings discussed above and seem to indicate that no influence of the



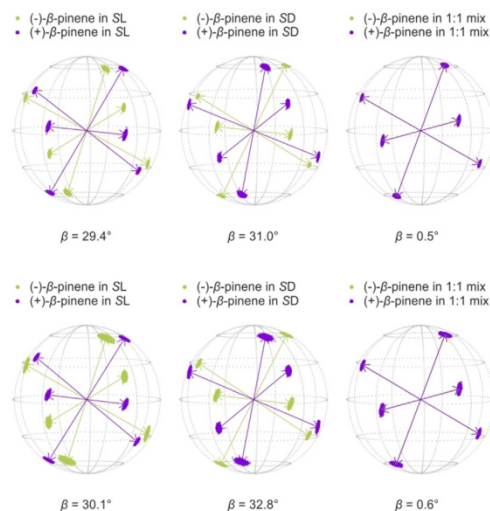
**Figure 6.** Eigenvectors of IPC (upper row) and  $\beta$ -pinene (lower row) in both of the polymers (**2L** and **2D**) and in their 1:1 mixture. The corresponding  $\beta$  angles are given below. The arrows represent the eigenvectors of the best-fitting SVD-solution, while the scattered points show the distribution of the eigenvectors determined by Monte Carlo bootstrapping within the range of experimental RDC uncertainties.

bulky chiral side chain on enantiodifferentiation can be detected. In order to consolidate our findings, we tried to improve the quality of the  $\beta$ -pinene tensors as a next step.

#### The use of <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H-RDCs to improve tensor quality

The alignment tensors obtained for the  $\beta$ -pinene samples are not well defined, as shown by the point distribution obtained from the Monte Carlo output of our calculations. In order to improve the mathematical treatment of data and thus get more reliable tensor orientations we used <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H-RDCs. Their absolute values (in contrast to <sup>13</sup>C–<sup>1</sup>H RDCs, the signs are not known a priori) are extracted from TSE-PSYCHEDELIC<sup>[60,61]</sup> measurements. In order to use the <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H-RDCs additionally in combination with the <sup>13</sup>C–<sup>1</sup>H RDCs and even on their own to calculate tensors, their signs have to be determined. For this purpose, P.E.HSQMBC<sup>[62]</sup> experiments and the results from COSY based experiments, a method, which was described separately,<sup>[61]</sup> are used in combination. The absolute signs obtained from the P.E.HSQMBC experiments are used as starting point to handle the relative information obtained by the COSY type experiments. All of the signs needed can be determined successfully using this approach. The resulting alignment tensors using the <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H-RDCs alone or in combination with the <sup>13</sup>C–<sup>1</sup>H RDCs are much better defined than before. Their quality is improved enormously, as indicated by the much narrower point distribution in the Monte Carlo bootstrapping (see Figure 7). The  $\beta$ -angles from the L-polymer **2L** and from the D-polymer **2D**, respectively, are more or less the same, as com-





**Figure 7.** Eigenvectors of  $\beta$ -pinene in both of the polymers (SL **2L** and SD **2D**) and in their 1:1 mixture. Calculated with  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  RDCs only (upper row) and with  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  +  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  RDCs (lower row). The corresponding  $\beta$  angles are given below. The arrows represent the eigenvectors of the best-fitting SVD-solution, while the scattered points show the distribution of the eigenvectors determined by Monte Carlo-bootstrapping within the range of experimental RDC uncertainties.

pared to the  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -only-tensors. This is true for both calculations ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -RDCs only and  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  +  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  RDCs). Furthermore, the data obtained with the  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  RDC measurements of the 1:1 polymer mixture show the same results as before. The  $\beta$ -angles obtained for these are even closer to zero than before. Thereby, it is not only shown that the alignment tensor quality of  $\beta$ -pinene can be improved by using  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  RDC, but also that we have not drawn any wrong conclusions because of the lower quality of the  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -only-alignment tensors determined for  $\beta$ -pinene.

#### Discussion of the influence of the side chain chirality

All of our observations indicate that the influence of the side chain's chirality is rather negligible for the samples investigated here. Nevertheless, the extent of the enantiodifferentiation obtained is high. In comparison to other alignment media based on glutamic acid it is the highest enantiodifferentiation, obtained under comparable experimental conditions, for IPC up to now.<sup>[23,36,37]</sup> Over the years of research on the field of alignment media based on polypeptides, a few speculations have been made. It seemed as if side chains like the benzyl group in PBLG lower the enantiodifferentiation relative to smaller ones like the ethyl group in PELG. These findings were explained by more or less steric demand of the side chain, influencing the accessibility to the chiral backbone.<sup>[23,36]</sup> The results from this work clearly show that high enantiodifferentiation is possible even if there are bulky side chains and this

contradicts previous findings. These results are in accordance with the data of another new alignment medium with biphenyl side chains.<sup>[37]</sup> We were able to synthesize a novel alignment medium with a chiral bulky side chain which shows high enantiodifferentiation. This seems, however, not to be due to the chirality of the side chain alone but rather by the performance of the whole polymer. This result is very interesting and it shows that the factors controlling or rather guiding the interactions during the alignment process are very complex and far from being understood. The speculation that the chirality of the side chain always induces significant enantiodifferentiation and must lead to a matched/mismatched situation is disproven. The question which factors contribute to the enantiodifferentiation remains open. The data available up to now do not show a clear trend between induced enantiodifferentiation and chemical or steric properties of the side chain. To get some more hints and to be able to predict some of the interactions, which are highly important for the resulting orientation, further investigations have to be carried out.

#### Conclusions

Two polypeptides based on glutamic acid with chiral side chains, which are diastereomeric with respect to each other were successfully synthesized. They have  $\alpha$ -helical secondary structures, as indicated by CD spectra. Furthermore they are able to form lyotropic liquid crystalline phases which can be used as alignment media within the RDC approach. The enantiomers of IPC and  $\beta$ -pinene were used for investigations concerning the alignment properties. The quality of the alignment tensors determined for  $\beta$ -pinene was significantly improved by the use of  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -RDCs. For both analytes (IPC and  $\beta$ -pinene) high enantiodifferentiation was observed. Furthermore, the enantiodifferentiation for each analyte pair was compared between the diastereomeric LLC phases. Additionally, 1:1-mixtures of the diastereomeric polypeptides were used to determine the resulting enantiodifferentiation in order to get information about the influence of the side chain's chirality. This influence was determined to be negligible. Nevertheless, the extent of enantiodifferentiation is really high in comparison with other media. These results are interesting and demonstrate that the factors leading to high enantiodifferentiation are still not understood. The purposive design and the synthesis of highly promising alignment media is thus still very challenging.

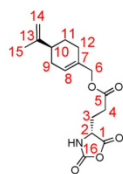
#### Experimental Section

##### Synthesis of S-perillyl-bromide

The synthesis of S-perillyl-bromide was carried out following a published procedure.<sup>[63]</sup> S-perillyl alcohol (**7**) (50.057 g, 328.8 mmol, 1.0 equiv) and tetrabromomethane (121.138 g, 365.3 mmol 1.1 equiv) were dissolved in dichloromethane (150 mL). Triphenylphosphine (94.924 g, 361.9 mmol 1.1 equiv) was added under cooling, using an ice bath. The reaction solution was stirred for 18 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was poured into 300 mL of *n*-hexane.



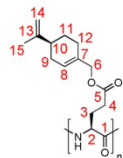




<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, 300 K, [D<sub>8</sub>]THF):  $\delta$  = 1.44–1.51 (m, 1H, 11-H<sub>a</sub>), 1.73 (s, 3H, 15-H), 1.81–1.86 (m, 1H, 11-H<sub>b</sub>), 1.93–1.99 (m, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 1.97–2.03 (m, 1H, 3-H), 2.06–2.11 (m, 2H, 12-H), 2.11–2.17 (m, 3H, 3-H, 9-H<sub>b</sub>, 10-H), 2.48 (t, 2H, 4-H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.5 Hz), 4.37–4.40 (m, 1H, 2-H), 4.42–4.49 (m, 2H, 6-H), 4.69–4.71 (m, 2H, 14-H), 5.73–5.75 (m, 1H, 8-H) 7.92 ppm (s, 1H, N-H); <sup>13</sup>C NMR (175 MHz, 300 K, [D<sub>8</sub>]THF):  $\delta$  = 20.7 (15-C), 26.9 (12-C), 27.8 (3-C), 28.1 (11-C), 29.7 (4-C), 31.1 (9-C), 41.7 (10-C), 57.1 (2-C), 68.7 (6-C), 109.0 (14-C), 125.9 (8-C), 133.7 (7-C), 150.1 (13-C), 152.4 (16-C), 171.2 (1-C), 172.0 ppm (5-C).

#### Synthesis of poly-γ-5-perillyl-L-glutamate

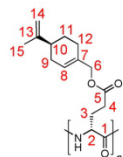
The synthesis of the polypeptide **2L** was done following a literature procedure for PBLG.<sup>[51]</sup> The corresponding NCA **8L** (2.000 g, 6.5 mmol) was dissolved in degassed absolute dichloromethane (40 mL) inside of a glovebox. 670 μL of a stock solution, containing 50.3 mg TUS per 5.2 mL (9.67 mg mL<sup>-1</sup>) degassed absolute dichloromethane, were added. Subsequently, 160 μL of a stock solution, containing 40 μL DMEA per 5 mL (7.12 mg mL<sup>-1</sup>) degassed absolute dichloromethane, were added. The resulting reaction mixture was stirred for 116 h. The reaction progress was controlled using ATR-IR spectroscopy. Isolation of the polypeptide was achieved by precipitation in *n*-hexane. Drying in high vacuum was followed by a second precipitation from dichloromethane/*n*-hexane. The finally high vacuum dried product **2L** (1.627 g, 94.9%) was obtained as a white rubberlike solid. The NMR spectra of the polypeptide **2L** showed broad signals as common for polymers. Multiplicity was beyond recognition and signals of the backbone or near to it could not be observed in <sup>13</sup>C spectra.



$[\alpha]_D^{20} = -47.50^\circ$  ( $c = 0.1$ , THF); <sup>1</sup>H NMR (700 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.46 (br, 1H, 11-H<sub>a</sub>), 1.71 (br, 3H, 15-H), 1.82 (br, 1H, 11-H<sub>b</sub>), 1.93 (br, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 2.05 (br, 2H, 12-H), 2.12 (br, 2H, 9-H<sub>b</sub>, 10-H), 2.37 (br, 2H, 3-H), 2.72 (br, 2H, 4-H), 3.99 (br, 1H, 2-H), 4.37 (br, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 4.54 (br, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 4.69 (br, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 4.70 (br, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 5.71 ppm (br, 1H, 8-H); <sup>13</sup>C NMR (175 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.9 (15-C), 26.5 (12-C), 27.5 (11-C), 30.6 (9-C), 41.0 (10-C), 68.3 (6-C), 108.9 (14-C), 125.3 (8-C), 132.8 (7-C), 149.7 (13-C), 172.3 ppm (5-C).

#### Synthesis of poly-γ-5-perillyl-D-glutamate

The synthesis of the D-polypeptide **2D** was done according to the procedure used for the L-polypeptide **2L**. The resulting product **2D** (91.4%) was obtained as a white rubberlike solid. The NMR spectra of the polypeptide **2D** showed broad signals as common for polymers. Multiplicity was beyond recognition and signals of the backbone or near to it could not be observed in <sup>13</sup>C spectra.



$[\alpha]_D^{20} = -60.50^\circ$  ( $c = 0.1$ , THF); <sup>1</sup>H NMR (700 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.46 (br, 1H, 11-H<sub>a</sub>), 1.71 (br, 3H, 15-H), 1.82 (br, 1H, 11-H<sub>b</sub>), 1.93 (br, 1H, 9-H<sub>a</sub>), 2.05 (br, 2H, 12-H), 2.13 (br, 2H, 9-H<sub>b</sub>, 10-H), 2.37 (br, 2H, 3-H), 2.73 (br, 2H, 4-H), 3.98 (br, 1H, 2-H), 4.38 (br, 1H, 6-H<sub>a</sub>),

4.53 (br, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 4.69 (br, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 4.70 (br, 1H, 14-H<sub>b</sub>) 5.71 ppm (br, 1H, 8-H); <sup>13</sup>C NMR (175 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.9 (15-C), 26.5 (12-C), 27.5 (11-C), 30.6 (9-C), 41.0 (10-C), 68.3 (6-C), 108.9 (14-C), 125.3 (8-C), 132.8 (7-C), 149.7 (13-C), 172.3 ppm (5-C).

#### NMR samples and data

Detailed information on sample preparation as well as the collection of NMR data are given in the supporting information.

#### Acknowledgements

The authors thank the Fonds der chemischen Industrie (FCI) for a Ph.D. scholarship and financial support. We would like to thank Davy Sinnaeve for being able to use the pulse sequences for <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-RDC measurements prior to publication and Julian Ilgen for the help with setup and evaluation of the resulting data. Furthermore, we acknowledge Volker Schmidts for the support concerning the software RDC@hotfcht and Max Hirschmann for advice concerning the 0.01 mm cuvettes for CD measurements.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** alignment medium • chirality • NMR spectroscopy • peptides • polymers

- [1] V. Schmidts, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 54–60.
- [2] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493.
- [3] A. W. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, *92*, 411–415.
- [4] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250–5251.
- [5] R. Kaiser, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 1838–1839.
- [6] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15.
- [7] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
- [8] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111.
- [9] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673–5685.
- [10] B. Luy, *J. Indian Inst. Sci.* **2010**, *90*, 119–132.
- [11] B. Böttcher, C. M. Thiele in *EMagRes*, Wiley, **2012**.
- [12] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12192–12195.
- [13] M. Schmidt, H. Sun, A. Leonov, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S38–S44.
- [14] T. Montag, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2271–2274.
- [15] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281–287.
- [16] M. Schwab, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14373–14377.
- [17] G.-W. Li, J.-M. Cao, W. Zong, L. Hu, M.-L. Hu, X. Lei, H. Sun, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7653–7656.
- [18] M. Leyendecker, N.-C. Meyer, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11471–11474; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11629–11632.
- [19] K. Knoll, M. Leyendecker, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 720–727.
- [20] P. Lesot, C. Aroulanda, P. Berdagué, A. Meddour, D. Merlet, J. Farjon, N. Giraud, O. Lafon, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, *116*, 85–154.
- [21] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652–9656.
- [22] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734–740.
- [23] S. Hansmann, T. Larem (née Montag), C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1324–1329.

- [24] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403–7413.
- [25] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8334–8338; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8459–8463.
- [26] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S45–S52.
- [27] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342–10346.
- [28] M. Reller, S. Wesp, M. R. M. Koos, M. Reggelin, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13351–13359.
- [29] M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2000**, 1113–1114.
- [30] P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724–1745.
- [31] O. Lafon, P. Lesot, M. Rivard, F. Rose-Munch, E. Rose, *Organometallics* **2005**, *24*, 4021–4028.
- [32] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2000**, 2069–2081.
- [33] P. Lesot, P. Berdagué, A. Meddour, A. Kreiter, M. Noll, M. Reggelin, *Chem-PlusChem* **2019**, *84*, 144–153.
- [34] R. Berger, J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8388–8391; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8512–8515.
- [35] M. Schwab, D. Herold, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14576–14584.
- [36] S. Hansmann, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9114–9121.
- [37] S. Jeziorowski, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15631–15637.
- [38] M. Hirschmann, M. Schwab, C. M. Thiele, *Macromolecules* **2019**, *52*, 6025–6034.
- [39] Z. Serhan, C. Aroulanda, P. Lesot, *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 6076–6088.
- [40] P. Lesot, O. Lafon, C. Aroulanda, R. Y. Dong, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4082–4092.
- [41] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254–260.
- [42] H. Yamamoto, Y. Kondo, T. Hayakawa, *Biopolymers* **1970**, *9*, 41–52.
- [43] I. Schumann, R. A. Boissonnas, *Nature* **1952**, *169*, 154–155.
- [44] W. A. R. Van Heeswijk, M. J. D. Eenink, J. Feijen, *Synthesis* **1982**, 744–747.
- [45] R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, H. Kandolf, *Synthesis* **1987**, 635–637.
- [46] G. H. L. Nefkens, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2995–2998.
- [47] F. Albericio, E. Nicolas, J. Rizo, M. Ruiz-Gayo, E. Pedrosa, E. Giral, *Synthesis* **1990**, 119–122.
- [48] N. M. B. Smeets, P. L. J. van der Weide, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 757–763.
- [49] J. R. Kramer, T. J. Deming, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 3668–3672.
- [50] K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.
- [51] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 6193–6201.
- [52] J. W. Emsley, P. Lesot, D. Merlet, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 522–530.
- [53] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322.
- [54] G. Kummerlöwe, S. Schmitt, B. Luy, *Open Spectrosc. J.* **2010**, *4*, 16–27.
- [55] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7157–7167.
- [56] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708–6712; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6836–6840.
- [57] V. Schmidts, Ph.D. Thesis, TU Darmstadt, **2013**.
- [58] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2047–2055.
- [59] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *21*, 10–21.
- [60] D. Sinnaeve, M. Foroozandeh, M. Nilsson, G. A. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1090–1093; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1102–1105.
- [61] D. Sinnaeve, J. Ilgen, M. E. Di Pietro, J. J. Primozi, V. Schmidts, C. M. Thiele, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5316–5320; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 5354–5358.
- [62] J. Sauri, P. Nollis, L. Castañar, A. Virgili, T. Parella, *J. Magn. Reson.* **2012**, *224*, 101–106.
- [63] T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943–10948.
- [64] A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. M. Sánchez, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988–2995.
- [65] X. Wu, H.-J. Wang, Y.-S. Huang, W.-D. Z. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1871–1874.
- [66] T. Montag, Ph.D. Thesis, TU Darmstadt, **2013**.

Manuscript received: December 2, 2019

Accepted manuscript online: March 5, 2020

Version of record online: May 28, 2020

## 4.2. Untersuchungen zu Polyglutamaten mit Dreifachbindungen in der Seitenkette

Wie in Abschnitt 3 beschrieben bietet das Konzept der Click-Chemie prinzipiell eine vielversprechende Möglichkeit große Diversität an verschiedenen Seitenketten zu erzeugen. Hierdurch wäre es möglich den Einfluss verschiedener Seitenketten bzw. deren Eigenschaften auf den Alignment Prozess systematisch und ohne großen synthetischen Aufwand zu untersuchen. In Abschnitt 2.5.1 wurden Polypeptide beschrieben, welche bereits erfolgreich zur Modifikation via Click-Chemie herangezogen wurden. Unter diesen schienen Poly- $\gamma$ -((4-propargyloxycarbonyl)-benzyl)-L-glutamat (PPCBLG) **28L** und Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxybenzyl)-L-glutamat (PPOBLG) **27L** die attraktivsten Ausgangspunkte darzustellen.

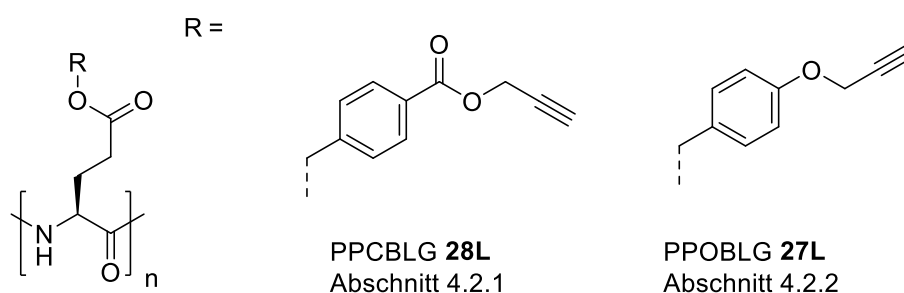
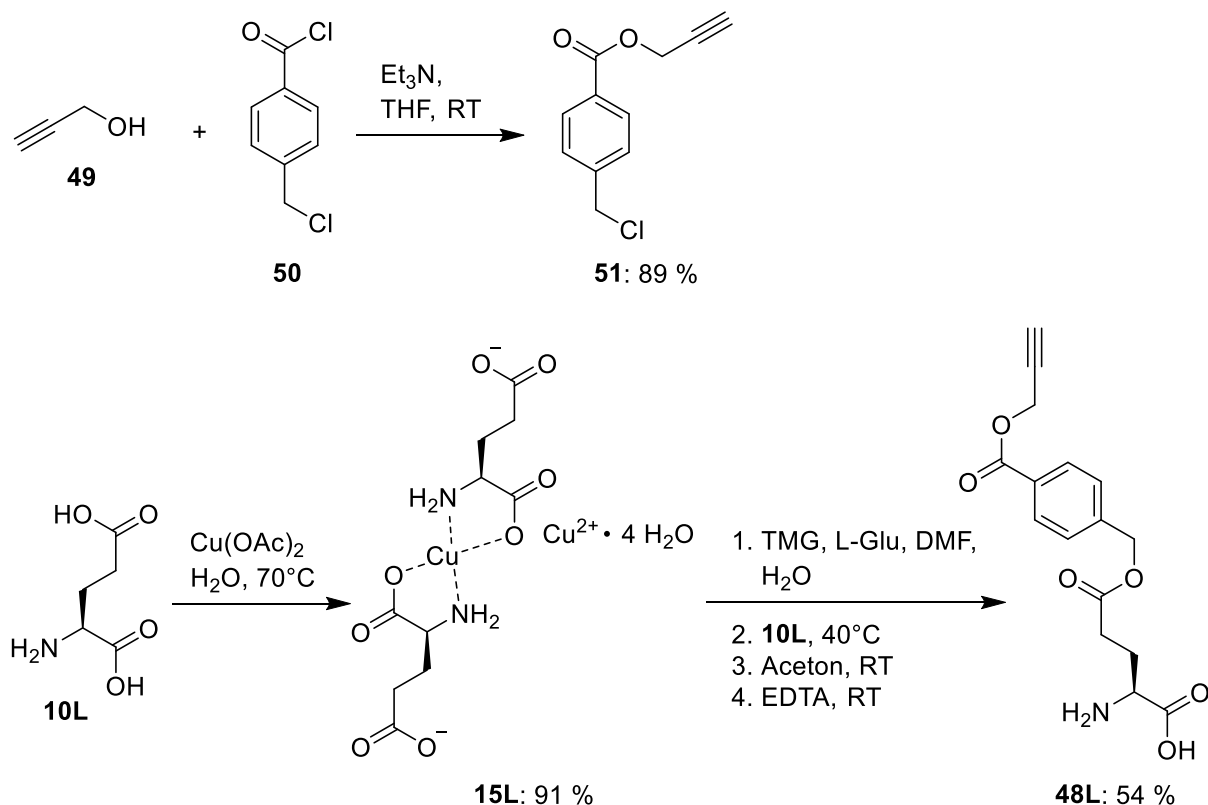


Abbildung 4.21: Strukturen der Polypeptide mit Dreifachbindungen in der Seitenkette, zu denen Untersuchungen in dieser Arbeit erfolgten.

Die NCAs, welche zur Synthese dieser beiden Polypeptide benötigt werden, sollen laut Lit.<sup>[294,295]</sup> kristallin vorliegen und somit komfortabel via Rekristallisation aufgereinigt werden können. Hierdurch sollte eine ausreichende Reinheit erzielt werden können, um hohe Molekulargewichte zugänglich zu machen. Ein weiterer entscheidender Punkt ist, dass diese auf L-Glutaminsäure **10L** basieren und damit wahrscheinlich, die für Alignment Medien benötigten Eigenschaften aufweisen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden demnach Untersuchungen zu beiden Polypeptiden durchgeführt.

#### 4.2.1. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -((4-propargyloxycarbonyl)-benzyl)-L-glutamat **28L**

Die Synthese des Glutaminsäureesters **48L**, welcher zur Synthese des PPCBLGs **28L** benötigt wird wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[295]</sup> gemäß Schema 4.4 durchgeführt.



Schema 4.4: Reaktionsverlauf der Synthese des Glutaminsäureesters **48L**, welche in Anlehnung an Lit.<sup>[295]</sup> durchgeführt wurde.

Hierzu wurde Propargylalkohol **49** zunächst durch Triethylamin deprotoniert und anschließend mit 4-Chlormethylbenzoesäurechlorid **50** umgesetzt. Durch Aufarbeitung via Extraktion wurde 4-Chlormethylbenzoesäurepropargylester **51** erhalten. Verbindung **51** wurde anschließend unter Verwendung des Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L**, welcher mittels Kupfer(II)acetat aus L-Glutaminsäure **10L** erhalten wurde, regioselektiv verestert. Durch Entschützung mit einer EDTA-Lösung wurde letztlich der Glutaminsäureester **48L** erhalten. Die Synthese des Esters **48L** wurde im Rahmen von fortgeschrittenen Praktika unter meiner Betreuung durchgeführt. Im Anschluss wurde die Synthese und Aufreinigung des entsprechenden NCAs **52L** untersucht. Die Synthese des NCAs **52L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[301]</sup> unter Verwendung einer Phosgen-Maßlösung durchgeführt. Die anschließende Fällung in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> lieferte kein kristallines Produkt **52L**. Dieses wurde lediglich in Form



eines Öls erhalten. Bei einer Fällung in *n*-Pentan<sub>abs.</sub> wurde ebenfalls ein Öl erhalten. In Lit.<sup>[295]</sup> wird beschrieben, dass eine Kristallisation aus Ethylacetat<sub>abs.</sub>/*n*-Hexan<sub>abs.</sub> durchgeführt wurde. Das aus der Fällung in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> erhaltene Öl wurde demnach isoliert und in Ethylacetat<sub>abs.</sub> aufgenommen. Anschließend erfolgte die Fällung in *n*-Hexan<sub>abs.</sub>. Dieser Vorgang wurde viermal wiederholt, wodurch letztlich jedoch keine Kristallisation erzielt werden konnte. Deshalb wurde im Rahmen eines weiteren Ansatzes versucht, eine Kristallisation durch Übersichten gemäß Lit.<sup>[91]</sup> zu erzielen. Hierfür wurde das NCA **52L** in THF<sub>abs.</sub> (5 ml/g) aufgenommen und mit einer Spritzenpumpe langsam mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> (15 ml/g) überschichtet. Hierdurch wurde ein weiß-beiger Feststoff erhalten. Dieser wurde ein weiteres Mal analog durch Übersichten rekristallisiert. Ein anschließender Polymerisationsversuch unter Verwendung des Initiatorsystems aus DMEA und TUS **21** gemäß Lit.<sup>[269]</sup> war jedoch erfolglos. Weitere Versuche zur Synthese und Aufreinigung des NCAs **52L** wurden im Rahmen eines Vertiefungs-Praktikums von JAN RETTIG unter meiner Betreuung durchgeführt. Hierbei wurde die resultierende Mischung der Fällung des NCAs **52L** in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> einer Kühlung mit flüssigem Stickstoff unterzogen. Weiterhin wurde die Lösung mehrmals in eine Spritze aufgezogen und abgelassen. Diese Vorgehensweise führte jedoch nicht zur Kristallisation. Eine Kühlung mit flüssigem Stickstoff der im Rahmen der Fällung in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> erhaltenen Mischung ist dennoch zu empfehlen. Die Viskosität von öligen NCAs wird hierdurch erhöht, wodurch die überstehende Lösung besser entfernt werden kann. Außerdem sollte die Löslichkeit der NCAs sinken, wodurch bessere Ausbeuten erzielt werden können. Aufgrund des ausbleibenden Polymerisationserfolgs trotz gelungener Rekristallisation wurde eine Kombination der Methoden des Übersichtens und des Schüttelns mit Kieselgel getestet. Hierbei wurde das NCA **52L** zunächst in Dichlormethan<sub>abs.</sub> aufgenommen, mit Kieselgel (40 % w/w) geschüttelt und reisoliert. Im Anschluss wurde das NCA **52L** in THF<sub>abs.</sub> gelöst und mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überschichtet. Das resultierende NCA **52L** wurde erfolgreich mit Triethylamin als Initiator polymerisiert. Ein anschließender Reproduktionsversuch dieses Aufreinigungsverfahrens und der anschließenden Polymerisation war allerdings erfolglos. Deshalb wurde die Chromatographie unter inerten Bedingungen in Anlehnung an Lit.<sup>[303]</sup> als potentielle Aufreinigungsmethode getestet. Die Elution erfolgte hierbei ebenfalls in Anlehnung an Lit.<sup>[303]</sup>, unter Verwendung eines Laufmittelgemisches von Ethylacetat<sub>abs.</sub>/*n*-Hexan<sub>abs.</sub> (2/1). Das erhaltene NCA **52L** konnte jedoch weder durch Initiation mit Triethylamin, noch durch Initiation mit DMEA polymerisiert werden. Aufgrund der Erfolge zur Synthese des PPOBLGs **27L**, welche in Abschnitt 4.2.2 beschrieben werden, wurden keine weiteren Versuche zur Aufreinigung des NCAs **52L** unternommen.

Das Verhalten des erhaltenen Polymers **28L**, dessen Synthese nicht reproduziert werden konnte, wurde im Rahmen des Praktikums dennoch im Hinblick auf seine Verwendung als Alignment Medium untersucht. Hierzu wurde die Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittels  $\text{CDCl}_3$ , welches zur Präparation der vermeintlich lyotropen flüssigkristallinen Probe verwendet wurde, mit  $^2\text{H}$ -NMR-Messungen untersucht. Die hierbei beobachtete Quadrupolaufspaltung (Abbildung 4.22) mit einem Betrag von 97 Hz zeigt, dass eine Vorzugsorientierung der Lösungsmittelmoleküle induziert wird. Das Polymer **28L** zeigt demnach die gewünschten Eigenschaften und kann prinzipiell als Alignment Medium in Betracht gezogen werden. Diese erfolgreiche Feststellung ist eine wichtige Erkenntnis im Hinblick auf zukünftige Untersuchungen. Sie zeigt, dass die zweite Esterfunktion in der Seitenkette des PPCBLGs **28L**, die Ausbildung lyotrop flüssigkristalliner Phasen nicht behindert. Diese Erkenntnis kann im Hinblick auf die Synthese und das Design zukünftiger polypeptidbasierter Alignment Medien genutzt werden.

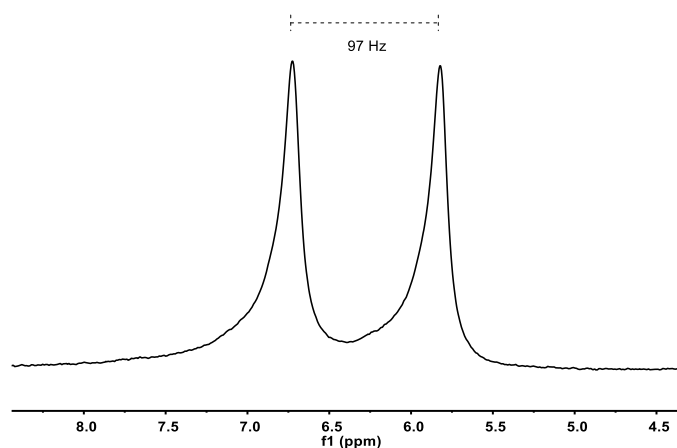
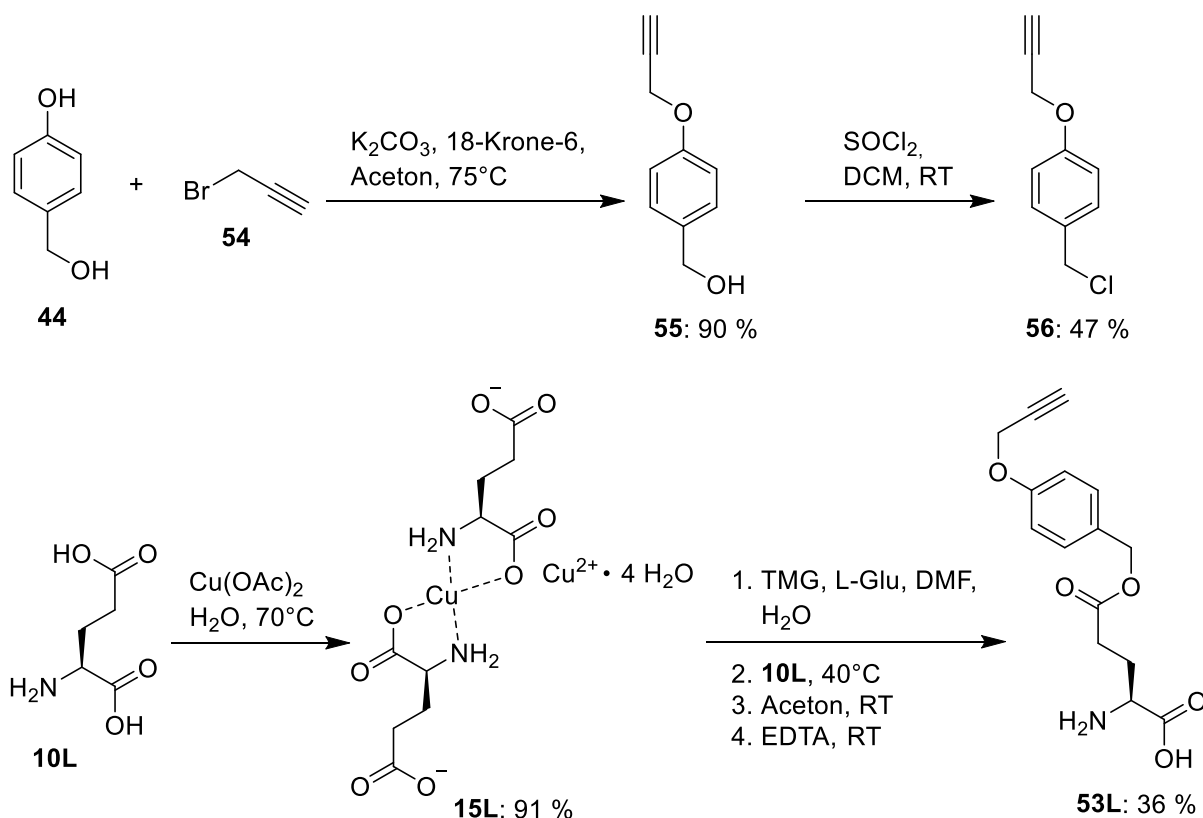


Abbildung 4.22:  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von  $\text{CDCl}_3$  in einer anisotropen Phase von PPCBLG/ $\text{CDCl}_3$  (12,8 % w/w) bei 297 K. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

#### 4.2.2. Untersuchungen zu Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxybenzyl)-L-glutamat **27L**

Die Synthese des entsprechenden  $\gamma$ -(4-Propargyloxybenzyl)-L-glutaminsäureesters **53L**, welcher für die Synthese des PPOBLGs **27L** benötigt wird, wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[294]</sup> durchgeführt. Hierzu wurde Propargylbromid **54** mit 4-Hydroxybenzylalkohol **44** gemäß Schema 4.5 umgesetzt.



Schema 4.5: Reaktionsverlauf der Synthese des Glutaminsäureesters **53L**, welche in Anlehnung an Lit.<sup>[294]</sup> durchgeführt wurde.

Im Anschluss erfolgte die Chlorierung von Verbindung **55** durch Thionylchlorid. Die Reaktionslösung wird mit Wasser gequench und extraktiv aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt **56** wurde im Anschluss unter Verwendung des Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L**, welcher durch Umsetzung von L-Glutaminsäure **10L** mit Kupfer(II)acetat erhalten wurde, einer regioselektiven Veresterung unterzogen. Im Anschluss an die Isolation des geschützten Komplexes mit Aceton, erfolgte die Entschützung mit einer EDTA-Lösung, wodurch letztlich der Glutaminsäureester **53L** erhalten werden konnte. Die Synthese dieses Esters wurde sowohl im Rahmen von fortgeschrittenen Praktika als auch in einer Bachelorarbeit<sup>[316]</sup> unter meiner Betreuung durchgeführt. Im Rahmen der Bachelorarbeit<sup>[316]</sup>



wurden außerdem erste Versuche zur Synthese und Aufreinigung des entsprechenden  $\gamma$ -(4-Propargyloxybenzyl)-L-glutaminsäure-NCAs **57L** durchgeführt. Hierbei wurden Probleme bezüglich der Kristallisation des NCAs **57L** festgestellt. Die Rekristallisation des NCAs **57L** wurde durch Übersichten mittels THF<sub>abs.</sub>/Hexan<sub>abs.</sub> durchgeführt, hierbei wurde eine Mischung aus kristallinem und ölförmigem NCA **57L** erhalten. Ein erster Polymerisationsversuch blieb erfolglos. Deshalb wurde die Synthese und Aufreinigung des NCAs **57L** im Anschluss von mir weiter untersucht. Die Synthese des NCAs **57L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[301]</sup> durchgeführt. Bei der Fällung des Produktes **57L** in *n*-Hexan<sub>abs.</sub> wurde kein kristalliner Feststoff erhalten, sondern lediglich ein Öl. Auch durch Abkühlung auf -20 °C konnte keine Abhilfe geschaffen werden. Das Öl wurde in THF<sub>abs.</sub> aufgenommen und in Anlehnung an Lit.<sup>[91]</sup> unter Verwendung einer Spritzenpumpe langsam mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> überschichtet. Hierbei wurde jedoch lediglich ein Öl erhalten. Dieses wurde ein weiteres Mal analog überschichtet, wobei eine Mischung aus Öl und Kristallen erhalten wurde. In Lit.<sup>[294]</sup> werden solche Beobachtungen nicht beschrieben. Es wird jedoch erwähnt, dass das NCA **57L** durch Rekristallisation aus THF<sub>abs.</sub>/Hexan<sub>abs.</sub> aufgereinigt wurde. Deshalb wurde das Übersichten bei einem weiteren Ansatz erneut als potentielle Aufreinigungsmethode getestet. Nach dem ersten Übersichten wurde dabei ebenfalls ein Öl erhalten. Beim zweiten Mal wurde eine Mischung aus weißem kristallinem Feststoff und bräunlich amorphem Feststoff erhalten.



Abbildung 4.23: Erhaltenes Produkt **57L** nach zweifachem Übersichten. Es liegen zum Teil weiße Kristalle, zum Teil ein bräunlich amorpher Feststoff vor.

Diese beiden Formen des Produktes **57L** wurden bestmöglich händisch voneinander getrennt. Anschließend wurden Polymerisationsversuche unter Verwendung des Initiatorsystems aus

TUS **21** und DMEA<sup>[269]</sup> mit den beiden separierten Produktformen **57L** durchgeführt. Während im Falle der kristallinen Form, eine Polymerisation erreicht werden konnte, wurde im Falle des amorphen bräunlichen Feststoffes keine Reaktion beobachtet. Da der braune Feststoff 87 % der Ausbeute ausmachte wurde das Übersichten als alleinige Aufreinigungsmethode ausgeschlossen. Stattdessen wurde eine Chromatographie mit gekühlten Lösungsmitteln (-20 °C) unter Luft-atmosphäre durchgeführt. Die Chromatographie sollte hierdurch beschleunigt werden. Es wurde gehofft, dass die Verwendung von kalten Lösungsmitteln der potentiellen Zersetzung des NCAs **57L** entgegenwirkt. Schließlich sollen NCAs im Rahmen der extraktiven Aufreinigung bei 0 °C sogar das Ausschütteln mit Wasser tolerieren<sup>[302]</sup>. Die Elution erfolgte mit einem Gradienten von Ethylacetat/Hexan (2:1) auf reines Ethylacetat. Dennoch betrug die Ausbeute der Chromatographie lediglich 22 %. Dies deutet daraufhin, dass auch unter Verwendung gekühlter Lösungsmittel, eine Zersetzung des NCAs **57L** durch Kontakt mit dem Kieselgel stattfindet. Das erhaltene Produkt **57L** konnte dennoch erfolgreich unter Verwendung von TUS **21** und DMEA polymerisiert werden. Aufgrund der geringen Ausbeute ist diese Methode dennoch nicht praktikabel, weshalb weitere Aufreinigungsversuche durchgeführt wurden. Hierbei wurde das Schütteln mit Kieselgel (20 % w/w) in einer Spritze mit innenliegendem Spritzenfilter in Anlehnung an Lit.<sup>[305]</sup> getestet. Das erhaltene Produkt **57L**, welches eine deutlich hellere Farbe aufwies, wurde anschließend durch Übersichten rekristallisiert. Das durch diese Kombination erhaltene kristalline NCA **57L** konnte dennoch nicht unter den gewünschten Bedingungen mit TUS **21** und DMEA polymerisiert werden. Im Rahmen eines Vertiefungspraktikums wurden unter meiner Betreuung Versuche zur Aufreinigung des NCAs **57L** mittels Chromatographie unter inerten Bedingungen in Anlehnung an Lit.<sup>[303]</sup> in der Glovebox durchgeführt. Hierbei wurden unter Elution mit Ethylacetat<sub>abs.</sub>/*n*-Hexan<sub>abs.</sub> (2/1) letztendlich Erfolge erzielt. Die Chromatographie wurde zunächst mit einer kleinen Menge an NCA **57L** (1 g) und einem NCA/Kieselgel-Verhältnis von 1/18 durchgeführt. Das dabei erhaltene Produkt **57L** wurde unter Verwendung von Triethylamin erfolgreich polymerisiert. Anschließend wurde die Chromatographie ein weiteres Mal mit einer größeren Menge an NCA (ca. 10 g) durchgeführt. Um dieses „Up-scaling“ innerhalb der Glovebox zu ermöglichen wurde das Verhältnis an NCA/Kieselgel auf 1/10 reduziert. Da durch die Chromatographie im Rahmen der NCA Aufreinigung potentielle polare Nebenprodukte auf Aminosäurebasis abgetrennt werden sollen, welche eine wesentlich höhere Affinität zum Kieselgel haben sollten, erschien dies sinnvoll. Das letztlich resultierende NCA **57L** konnte unter Verwendung von DMEA erfolgreich polymerisiert werden. Hierdurch konnten letztendlich ausreichende Mengen an langkettigem

PPOBLG **27L** für darauffolgende Versuche bezüglich der Alignment Eigenschaften, als auch für Modifikationsversuche zugänglich gemacht werden.

Die Sekundärstruktur des PPOBLGs **27L** wurde mittels CD-Spektroskopie untersucht. Aufgrund der Erläuterungen in Abschnitt 4.1.1 wurden hierzu die Lösungsmittel THF und TCE verwendet. Zudem ist die Sekundärstruktur in THF besonders interessant, da THF-d<sub>8</sub> im Rahmen der Untersuchungen zu den Alignment Eigenschaften des PPOBLGs **27L** verwendet wurde. Für beide Lösungsmittel ist anhand der erhaltenen CD-Spektren (Abbildung 4.24) ein negativer Cotton-Effekt zu erkennen. Weiterhin sind die für eine  $\alpha$ -helikale Struktur charakteristischen Minima im Bereich von 220 nm im Falle beider Lösungsmittel zusehen. Dies sind klare Anzeichen für eine rechtsgängig  $\alpha$ -helikale Struktur, welche aufgrund der L-Konfiguration der Aminosäure im Rückgrat des Polymers erwartet werden konnte. Diese Erkenntnisse zur Sekundärstruktur stimmen mit denen anderer Polypeptide auf Basis von L-Glutaminsäure **10L** überein<sup>[94,190]</sup>. Für beide Lösungsmittel ist weiterhin zu sehen, dass die Größe der Fehler im Bereich unterhalb von 210 nm stark zunehmen. Dieser Effekt, der wahrscheinlich auf die steigende Absorption der Lösungsmittel zurückgeführt werden kann, ist im Falle des THFs ausgeprägter, als im Falle des TCEs. Die Regionen von Interesse, welche die entscheidenden Informationen zur Sekundärstruktur liefern, sind jedoch nicht davon betroffen.

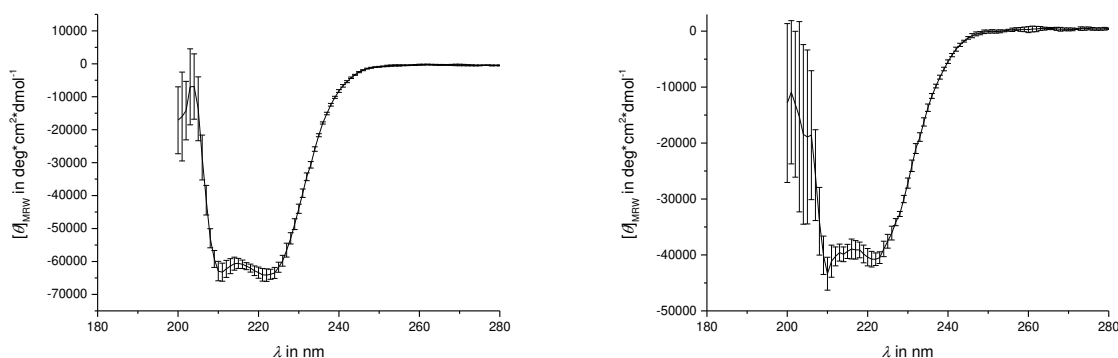


Abbildung 4.24: CD-Spektren des PPOBLGs **27L** in TCE (links) und THF (rechts).  $[\theta]_{MRW}$  ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder.

Im Hinblick auf die potentielle Verwendung des PPOBLGs **27L** als Alignment Medium ist weiterhin entscheidend, ob dieses in der Lage ist lyotrop flüssigkristalline Phasen auszubilden. Potentielle flüssigkristalline Phasen des Polypeptids in  $\text{CDCl}_3$  und in THF-d<sub>8</sub>, wurden deshalb

unter gekreuzten Polarisationsfiltern betrachtet. Hierbei war das Aufhellen des Dunkelfelds zu beobachten, welches auf Doppelbrechung und damit auf das Vorliegen flüssigkristalliner Phasen hindeutet (Abbildung 4.25).

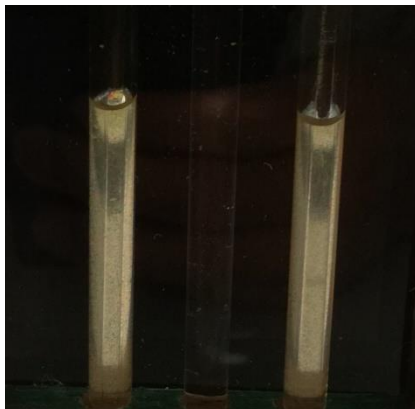


Abbildung 4.25: Betrachtung der Proben von PPOBLG **27L** in  $\text{CDCl}_3$  mit (-)-IPC **2(-)** (links) und (+)-IPC **2(+)** (rechts) unter gekreuzten Polarisationsfiltern. Die Aufhellung des Dunkelfeldes durch die Polymerproben, ist im Vergleich zur isotropen Wasser-Referenz (Mitte) deutlich erkennbar.

Die weitere Eignung des Polypeptids **27L** als Alignment Medium wurde im Rahmen von  $^2\text{H}$ -NMR-Messungen untersucht. Anhand des in  $\text{CDCl}_3$  erhaltenen NMR-Spektrums (Abbildung 4.26), ist die Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittelsignals zu erkennen, welche das Vorliegen einer Vorzugsorientierung des Lösungsmittels anzeigt und eine einheitliche flüssigkristalline Phase bestätigt. Der Betrag dieser Quadrupolaufspaltung lag im Bereich von 160-200 Hz. Das Vorzeichen der Quadrupolaufspaltung wurde über die Beziehung bestimmt, dass positive dipolare Kopplungen ( $^1D_{\text{CD}}$ ) gemäß Lit.<sup>[315]</sup> mit negativen Quadrupolaufspaltungen über die gleiche Bindung im Verhältnis stehen. Zur Bestimmung der dazu benötigten  $^1T_{\text{CD}}$  Kopplung wurden die  $^{13}\text{C}$ -Satelitten Signale des  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrums verwendet, welche aufgrund der guten Spektrenqualität auswertbar sind. Weiterhin wird die isotrope Kopplung benötigt, welche beispielsweise aus einem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des  $\text{CDCl}_3$  extrahiert werden kann. Unter Verwendung dieser Kopplungen wurde über Gleichung 2.5 die letztlich benötigte  $^1D_{\text{CD}}$  Kopplung berechnet, welche zugleich die Vorzeicheninformation liefert.

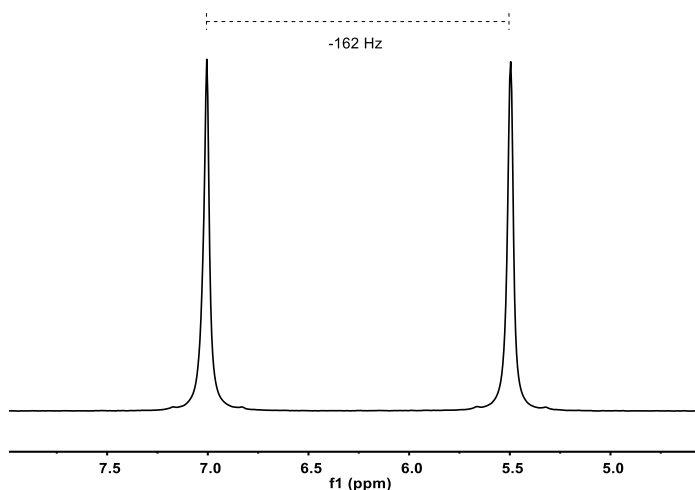


Abbildung 4.26:  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von  $\text{CDCl}_3$  in einer anisotropen Phase von PPOBLG/ $\text{CDCl}_3$  (13,0 % w/w) mit (-)-IPC **2**(-) bei 297 K. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

Analog dazu wurden Quadrupolaufspaltungen unter Verwendung des Lösungsmittels THF- $\text{d}_8$  in entsprechenden  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren (Abbildung 4.27) beobachtet. Der Betrag dieser Kopplungen deutet ebenfalls auf ein schwaches Alignment hin. Die Bestimmung der Vorzeichen erfolgte analog zu der des  $\text{CDCl}_3$ . Die Besonderheit von THF- $\text{d}_8$  (welche bei Betrachtung von Abbildung 4.27 auffällt) ist, dass dieses neben Informationen zur Orientierungsstärke, zugleich Informationen über die Chiralität bzw. die damit verbundenen enantiodifferenzierenden Eigenschaften des Polypeptids liefert<sup>[94,317]</sup>. Dies geht auf folgende Zusammenhänge zurück: Im Falle von Messungen in isotroper Umgebung würden lediglich zwei Signale erhalten werden, welche jeweils zwei äquivalenten  $\text{CD}_2$ -Gruppen zuzuordnen wären. Im Falle einer Messung in einer anisotropen achiralen Umgebung, beispielsweise unter Verwendung achiraler Alignment Medien auf Gel-Basis, in der keine Enantiodifferenzierung gegeben ist, wären insgesamt vier Signale zu erwarten. Diese sind durch die Aufspaltung der beiden anisochronen Signale, bedingt durch die Quadrupolaufspaltung, zu erklären. Ist neben Anisotropie nun zusätzlich Chiralität und damit Potential zur Enantiodifferenzierung gegeben, wird die Äquivalenz der enantiotopen Kerne im THF- $\text{d}_8$  aufgehoben. Demnach werden die Kerne innerhalb der  $\text{CD}_2$ -Gruppen unterscheidbar. Folglich werden vier Signale erwartet, welche jeweils eine Aufspaltung aufgrund der Quadrupolaufspaltung zeigen. Anhand der gemessenen  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren ist dieses charakteristische Aufspaltungsmuster der Signale eindeutig erkennbar. Demnach ist chirales Alignment durch PPOBLG **27L** gegeben, welches wahrscheinlich Enantiodifferenzierung von Analyten ermöglicht.

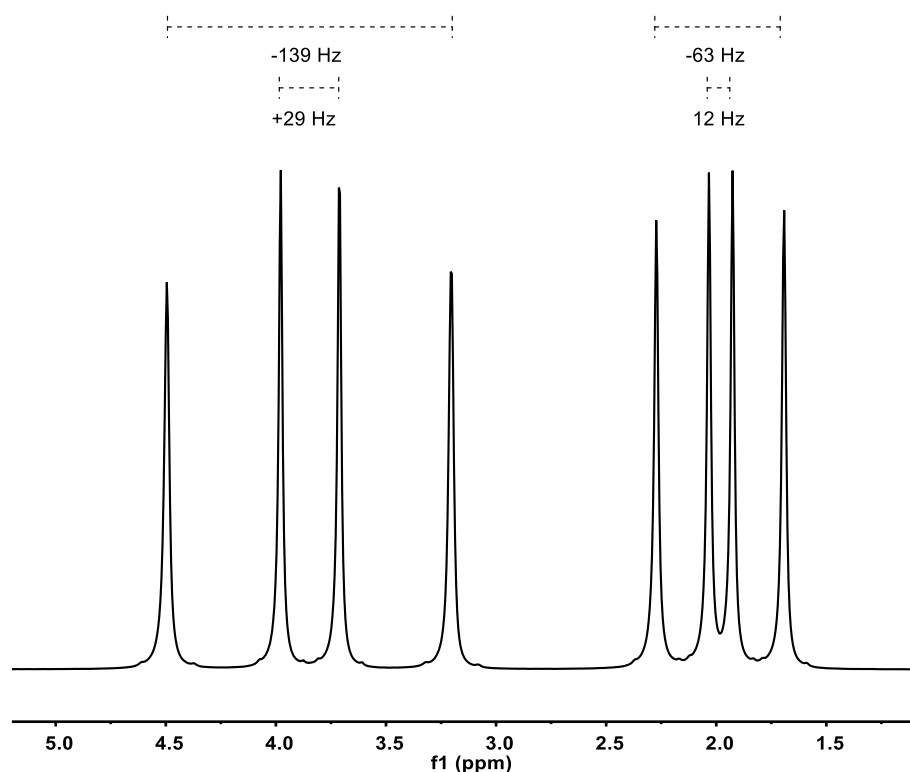


Abbildung 4.27:  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von THF- $\text{d}_8$  in einer anisotropen Phase von PRNLG/THF- $\text{d}_8$  (16,8 % w/w) mit (-)-IPC **2**(-) bei 297 K. Es ist zu beachten, dass eine Vorzeichenbestimmung der Quadrupolaufspaltung aufgrund von Signalüberlappung für die Aufspaltung von 12 Hz nicht eindeutig möglich war. Das Spektrum wurde anhand des  $^2\text{H}$ -Signals von  $\text{CDCl}_3$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des THF- $\text{d}_8$  wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.

Die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des PPOBLGs **27L** wurden im Anschluss anhand von Analyten näher untersucht. Hierfür wurden erneut die Enantiomere von IPC (**2**(+)) und **2**(-) verwendet. Sowohl für (+)-IPC **2**(+) als auch für (-)-IPC **2**(-) wurden Proben in  $\text{CDCl}_3$  und in THF- $\text{d}_8$  angefertigt. Es wurden CLIP-HSQC<sup>[95]</sup> Spektren (bspw. Abbildung 4.28) dieser Proben aufgenommen, welche eine gute Spektrenqualität aufweisen.

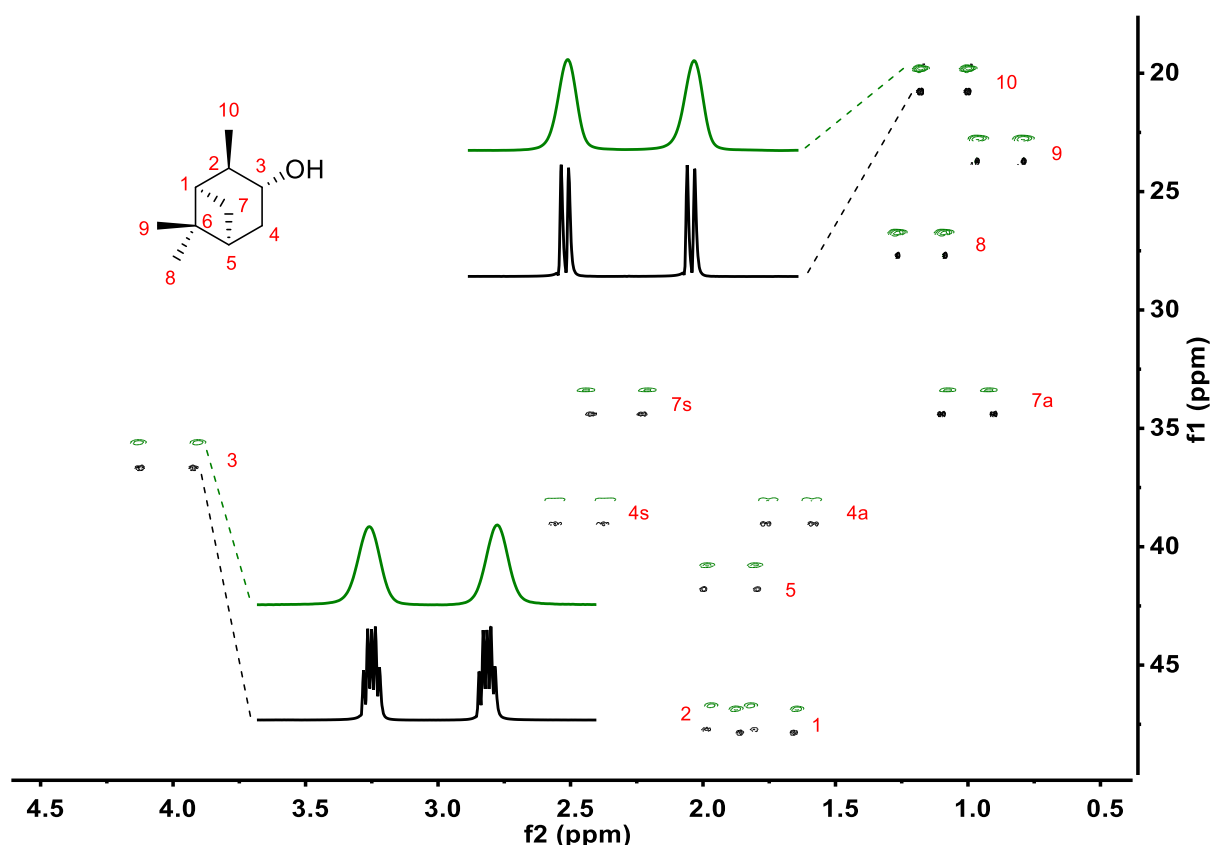


Abbildung 4.28: CLIP-HSQC-NMR-Spektren (700 MHz, 297 K) von (-)-IPC **2**(-) in einer anisotropen Phase von PPOBLG/CDCl<sub>3</sub> (grün, 13,0 % w/w) und von (-)-IPC **2**(-) in CDCl<sub>3</sub> (schwarz). Die Deskriptoren a (antiperiplanar) und s (synperiplanar) beschreiben die Lage der diastereotopen Protonen relativ zur Dimethylbrücke. Die chemische Verschiebung wurde anhand der isotropen Messung referenziert. Das Spektrum der anisotropen Messung ist relativ zur isotropen verschoben um den übereinanderliegenden Plot zu erhalten.

Die Extraktion der Kopplungen erfolgte gemäß des in Lit.<sup>[307]</sup> angegebenen Fitting-Prozesses. Die entsprechenden RDCs wurden daraus über Gleichung 2.5 berechnet. Diese wurden darauffolgend zur Bestimmung der entsprechenden Orientierungstensoren mit Hilfe der Software RDC@hotFCHT<sup>[128,131,136]</sup> verwendet. Mit dieser wurden weiterhin die  $\beta$ -Winkel zwischen den erhaltenen Orientierungstensoren berechnet. Die resultierenden Ergebnisse sind in Abbildung 4.29 dargestellt.

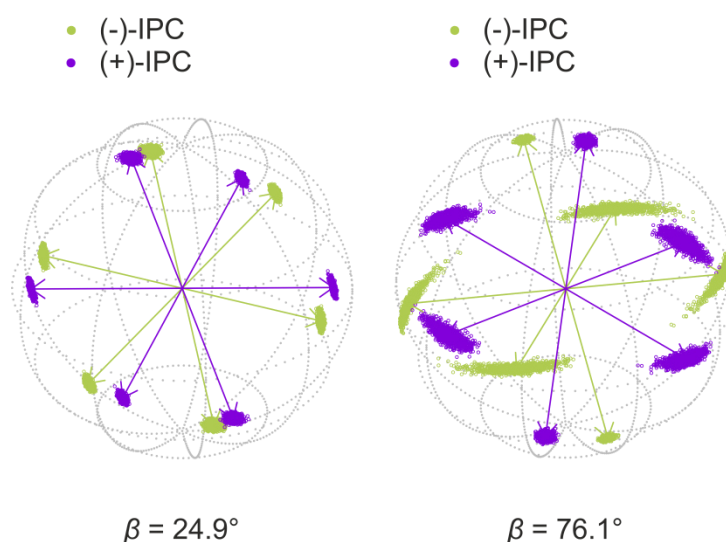


Abbildung 4.29: Eigenvektoren der Orientierungstensoren von (+)-IPC **2(+)** und (-)-IPC **2(-)** in Phasen von PPOBLG **27L** in  $\text{CDCl}_3$  (links) und in  $\text{THF-d}_8$  (rechts). Die zugehörigen  $\beta$ -Winkel sind unter den Sphären gegeben. Die Eigenvektoren der besten SVD-Lösung sind durch die Pfeile dargestellt. Die Datenpunktverteilungen stellen Eigenvektoren dar, welche durch Monte-Carlo-Simulation innerhalb der experimentellen Fehler gefunden wurden.

Anhand der Eigenvektoren der Orientierungstensoren ist direkt ersichtlich, dass Enantiodifferenzierung sowohl in  $\text{CDCl}_3$  als auch in  $\text{THF-d}_8$  erreicht wurde. Weiterhin wurden bei der Bestimmung der Orientierungstensoren enge Datenpunktverteilungen durch die Monte-Carlo-Simulation erhalten. Es kann somit von einer präzisen Bestimmung der Orientierungstensoren ausgegangen werden. Die erhaltenen  $\beta$ -Winkel und das damit verbundene Ausmaß an Enantiodifferenzierung von IPC (**2(+)**, **2(-)**) sind vergleichsweise groß. PPOBLG **27L** kann bezüglich dieser Eigenschaften mit bereits etablierten Medien mithalten<sup>[94,168,190]</sup>. Die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des PPOBLGs **27L** sind demnach durchaus interessant, weshalb das Polypeptid für weitere Anwendungen in Betracht gezogen werden sollte.

Neben diesen Untersuchungen zur Enantiodifferenzierung wurden weitere unter Verwendung der Enantiomere von  $\beta$ -Pinen (**9(+)** und **9(-)**) durchgeführt. Diese sind kommerziell erhältlich und weisen ebenfalls ein starres Molekülgerüst auf, dessen Struktur bekannt ist. Weiterhin wurden die Enantiomere von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) bereits erfolgreich mit Hilfe der Tensor basierten RDC-Analyse untersucht, weshalb sich auch diese sehr gut als Modellanalyten eignen. Im Gegensatz zu den Enantiomeren von IPC (**2(+)** und **2(-)**), ist in den Enantiomeren von  $\beta$ -Pinen (**9(+)** und **9(-)**) jedoch keine Hydroxygruppe vorhanden. Es handelt sich um reine Kohlenwasserstoffe, welche somit keine Wechselwirkungen auf Basis von Wasserstoffbrücken mit den Polymeren eingehen können. Hierdurch sollten



Wechselwirkungen auf Basis sterischer Effekte einen deutlich größeren Einfluss auf die induzierte Orientierung der Analyten haben. Die letztendliche Enantiodifferenzierung der Enantiomere des  $\beta$ -Pinens (**9(+)**, **9(-)**) sollte deshalb durch einen anderen Mechanismus erreicht werden, als die der Enantiomere des IPCs (**2(+)**, **2(-)**). Deshalb sind Untersuchungen diesbezüglich sehr interessant. Zur Bestimmung der Enantiodifferenzierung wurden Proben von (+)- $\beta$ -Pinen **9(+)** und (-)- $\beta$ -Pinen **9(-)** in den Lösungsmitteln  $\text{CDCl}_3$  und  $\text{THF-d}_8$  angefertigt. Diese wurden zur Bestimmung von C-H-RDCs und den daraus folgenden Orientierungstensoren verwendet, wobei analog zu den Untersuchungen der IPC-Enantiomere (**2(+)**, **2(-)**) vorgegangen wurde. Die resultierenden Ergebnisse sind in Abbildung 4.30 dargestellt.

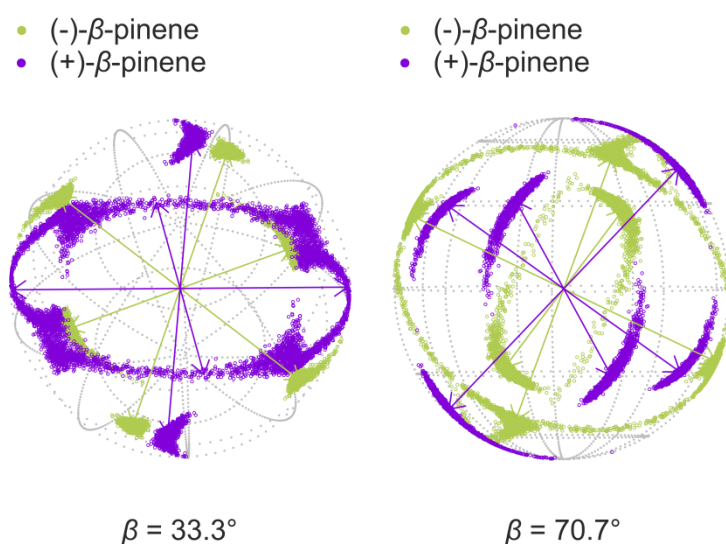


Abbildung 4.30: Eigenvektoren der Orientierungstensoren von (+)- $\beta$ -Pinen **9(+)** und (-)- $\beta$ -Pinen **9(-)** in Phasen von PPOBLG **27L** in  $\text{CDCl}_3$  (links) und in  $\text{THF-d}_8$  (rechts). Die zugehörigen  $\beta$ -Winkel sind unter den Sphären gegeben. Die Eigenvektoren der besten SVD-Lösung sind durch die Pfeile dargestellt. Die Datenpunktverteilungen stellen Eigenvektoren dar, welche durch Monte-Carlo-Simulation innerhalb der experimentellen Fehler gefunden wurden.

Enantiodifferenzierung wurde im Falle beider Lösungsmittel für die Enantiomere des  $\beta$ -Pinens (**9(+)**, **9(-)**) erreicht, was anhand der Eigenvektoren der Orientierungstensoren ersichtlich ist. Weiterhin ist auffällig, dass die Datenpunktverteilungen der Monte-Carlo-Simulation eine größere Streuung aufweisen als im Falle des IPCs (**2(+)**, **2(-)**). Die Orientierungstensoren der Enantiomere des  $\beta$ -Pinens (**9(+)**, **9(-)**) sind demnach weniger gut bestimmt, als die der Enantiomere des IPCs (**2(+)**, **2(-)**). Ähnliche Beobachtungen wurde bereits im Falle anderer Orientierungsmedien gemacht<sup>[168]</sup>. Die berechneten  $\beta$ -Winkel können demnach fehlerbehaftet sein, dennoch lassen diese ein hohes Maß an Enantiodifferenzierung vermuten. Demnach

wird auch im Falle reiner Kohlenwasserstoffe eine hohe Enantiodifferenzierung erreicht. Wie bereits erwähnt sollten hierfür vor allem sterische Effekte von Bedeutung sein. Wasserstoffbrückenbindungen, welche eine zentrale Rolle bezüglich der Enantiodifferenzierung spielen könnten, scheinen demnach nicht alleine ausschlaggebend für das hohe Maß der erreichten Enantiodifferenzierung zu sein. Weiterhin fällt auf, dass die Enantiodifferenzierung im Falle beider Analyten (IPC (**2(+)**), **2(-)**) und  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) in THF- $d_8$  deutlich höher ist, als in  $CDCl_3$ . Dies ist möglicherweise ein Trend, da ähnliche Beobachtungen bereits im Falle des PBPMLG **6L** gemacht wurden<sup>[94]</sup>. Weshalb THF- $d_8$  die Differenzierung der Analyten begünstigt, ist jedoch unklar. Da diese Beobachtung für beide Analyten zutrifft, scheinen H-Brückenbindungen zwischen Analyt und Polypeptid, welche nur im Falle des IPCs (**2(+)**, **2(-)**) möglich sind, dabei keinen entscheidenden Einfluss zu haben. Die durch das PPOBLG **27L** erreichte Enantiodifferenzierung ist außerdem ein weiteres Beispiel dafür, dass sterisch anspruchsvolle Seitenketten eine hohe Enantiodifferenzierung ermöglichen. Anfängliche Vermutungen, aufgrund des Vergleichs zwischen PELG **4L** und PBLG **1L**<sup>[168]</sup>, bezüglich einer Verbindung zwischen kleiner flexibler Seitenkette und hoher Enantiodifferenzierung scheinen demnach mehr und mehr überholt zu werden. Letztendlich sind bisher keine eindeutigen Trends bezüglich des Alignment Prozesses erkennbar. Dieser ist sehr komplex und weitere gezielte Untersuchungen sind nötig um Trends zwischen Polypeptidstruktur und Analytorientierung bzw. Enantiodifferenzierung herauszuarbeiten.

Neben den Untersuchungen zum PPOBLG **27L** fanden sogar bereits erste Versuche zu dessen Modifikation statt. Diese Modifikationsversuche wurden im Rahmen einer HiWi-Tätigkeit unter meiner Betreuung durchgeführt. Ein dafür entsprechend benötigtes Azid, ist beispielsweise durch Benzylazid **58** gegeben, welches in Anlehnung an Lit.<sup>[318,319]</sup> synthetisiert wurde. Hierzu wurde Benzylbromid mit Natriumazid umgesetzt. Das Produkt **58** wurde anschließend via Extraktion erhalten. Die Modifikation des PPOBLGs **27L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[294,295]</sup> durchgeführt. Hierbei wurde CuBr in Kombination mit *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylentriamin (pmdeta) als Katalysator verwendet. Das CuBr wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[318]</sup> zunächst aufgereinigt, um mögliche Spuren an Cu(II) zu entfernen. Diese könnten eine Glaser-Kupplung bewirken, welche zu einer unerwünschten Quervernetzung des Polymers führen würde<sup>[320]</sup>. Im Anschluss an die Modifikation des PPOBLGs **27L** mit Benzylazid **58** wurde das Produkt **59L** durch Fällung mit Wasser in Form eines violetten Feststoffes isoliert. Die Farbe des Polymers **59L** deutet auf Verunreinigungen durch Cu(I)-Reste hin. Es wurden verschiedene Versuche durchgeführt um eine Entfernung

---

dieses verbleibenden Kupfers zu erreichen. Hierzu wurde das erhaltene Polymer **59L** sowohl in DMF als auch in DMSO gelöst und über eine Fritte mit Aluminiumoxid gegeben. Während im Falle von DMF keine Entfärbung der Polymerlösung erreicht werden konnte, wurde eine solche im Falle von DMSO beobachtet. Die anschließende Fällung des Polymers **59L** durch Zugabe von Wasser war allerdings nicht erfolgreich. Des Weiteren wurde eine Dialyse durchgeführt. Eine solche wird auch in der Literatur eingesetzt<sup>[294,295]</sup>. In der Literatur werden dazu wässrige Lösungen verwendet, deren Einsatz im Falle des vorliegenden nicht wasserlöslichen Polymers nicht sinnvoll erschien. Deshalb wurde die Dialyse in DMF durchgeführt. Hierbei konnte das Polymer **59L** letztendlich in Form eines weißen Feststoffes erhalten werden. Diese ersten Erfolge in Bezug auf die Modifikation des erfolgreich als Alignment Medium etablierten PPOBLGs **27L**, sollten einen vielversprechenden Ausgangspunkt für zukünftige Untersuchungen und Seitenkettenmodifikationen darstellen.

---

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

---

Der Alignment Prozess ist bisher nicht wirklich verstanden. Im Hinblick auf die Bestimmung absoluter Konfigurationen unter Verwendung von chiralen Alignment Medien, welche bisher nicht gelungen ist, ist ein genaues Verständnis des Alignment Prozesses jedoch unerlässlich<sup>[45]</sup>. Deshalb sind Untersuchungen, die zu einem besseren Verständnis des Alignment Prozesses beitragen von großem Interesse. Hierzu soll der erste Teil dieser Arbeit dienen. Dieser handelt von Polyglutamaten mit chiralen Seitenketten, die Verwendung als Alignment Medien in Kombination mit organischen Lösungsmitteln finden sollen. Solche sind interessant, da anhand dieser der Einfluss der Chiralität der Seitenkette auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des Polypeptids untersucht werden kann. Bei Polypeptiden mit achiralen Seitenketten, beruht die Enantiodifferenzierung auf einer einheitlichen Helixgängigkeit, welche diastereomorphe Wechselwirkungen ermöglicht. Werden Helix und Seitenketten als separate Einheiten aufgefasst sind durch chirale Seitenketten zusätzliche diastereomorphe Wechselwirkungen denkbar, welche den Alignment Prozess potentiell beeinflussen (siehe Abschnitt 3). Die Untersuchung dieser potentiellen Effekte ist ein Ziel dieser Arbeit, welches mit der Hoffnung verbunden wurde, gleichzeitig ein Alignment Medium mit hervorragenden enantiodifferenzierenden Eigenschaften, aufgrund der zusätzlichen Chiralitätsinformation der Seitenkette zu erhalten.

Um diese Untersuchungen des Alignment Prozesses zu ermöglichen, wurden Versuche zur Synthese entsprechender Polypeptide durchgeführt. Hierbei wurde eine Seitenkette synthetisiert, die eine Kombination der Seitenketten des PBLGs **1L** und des PSMBLGs **5L**, welches als Ausgangspunkt vielversprechend erscheinen, darstellt. Des Weiteren wurde auf Terpene als Seitenketten zurückgegriffen, um deren Potential für diastereomorphe Wechselwirkungen im Rahmen des Alignments zu untersuchen. Die Strukturen der synthetisierten Polypeptide sind in Abbildung 5.1 dargestellt. Weiterhin ist jeweils eine Zusammenfassung über den Syntheserfolg gegeben.

Die erfolgreich synthetisierten Polypeptide wurden bezüglich ihrer Sekundärstruktur in THF als auch in TCE mittels CD-Spektroskopie untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass alle synthetisierten Polypeptide basierend auf L-Glutaminsäure **10L** eine rechtsgängige  $\alpha$ -helikale Struktur in beiden Lösungsmitteln aufweisen. Im Gegensatz dazu, zeigen die Polypeptide basierend auf D-Glutaminsäure **10D** eine linksgängige  $\alpha$ -helikale Struktur in beiden Lösungsmitteln. Somit wurden die gewünschten helikalen Sekundärstrukturen, welche für die enantiodifferenzierenden Eigenschaften im Rahmen des Orientierungsprozesses von entscheidender Bedeutung sind, erhalten. Die chiralen Seitenketten der Polypeptide haben

keinen signifikanten Einfluss auf die CD-Spektren. All diese Erkenntnisse zu den Sekundärstrukturen sind übereinstimmend mit vergleichbaren Daten der Lit.<sup>[94,190]</sup>.

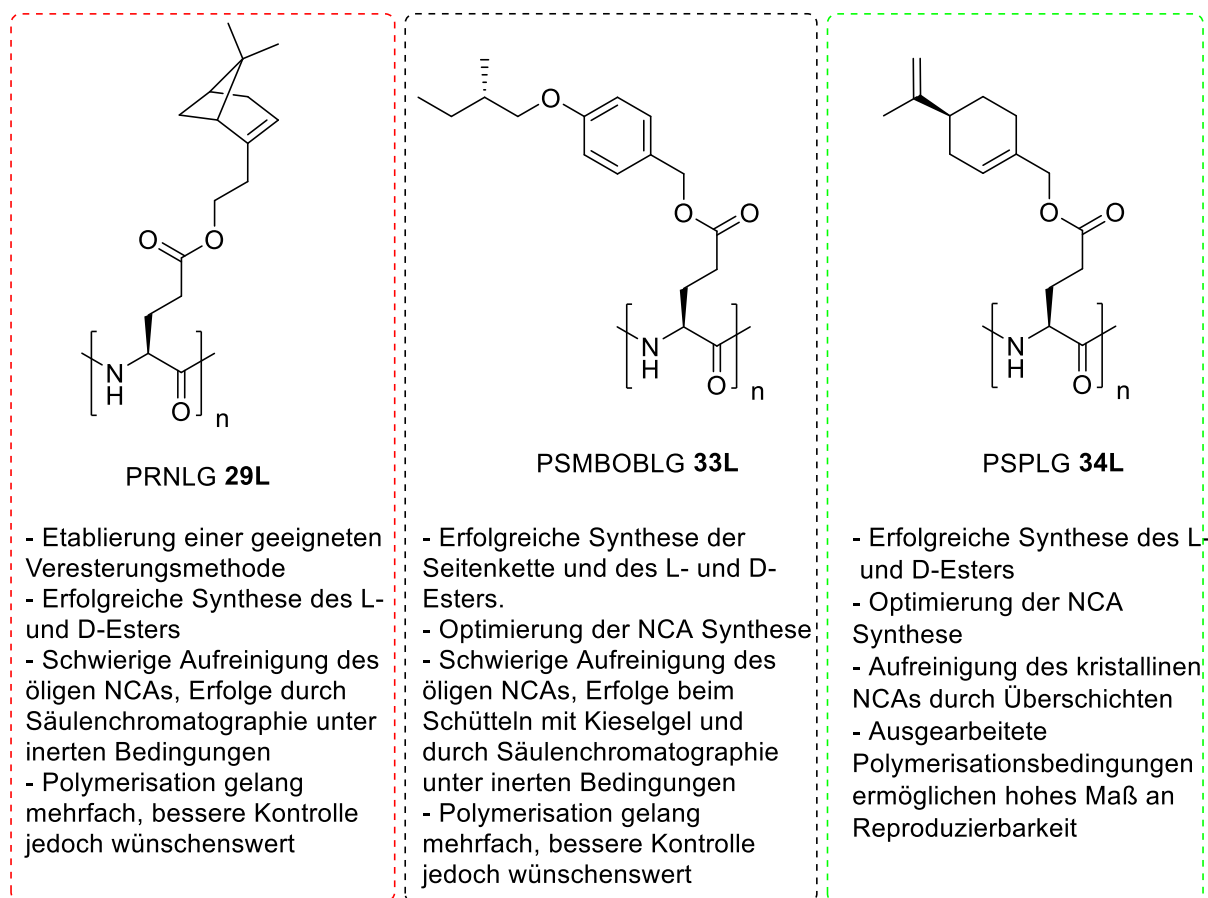


Abbildung 5.1: Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen der Synthese der Polypeptide mit chiralen Seitenketten.

Im Rahmen der Untersuchungen zu den Alignment Eigenschaften der Polymere konnte gezeigt werden, dass alle synthetisierte Polypeptide prinzipiell als Alignment Medien geeignet sind. Infolgedessen wurden unter anderem die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des PRNLGs **29L**, anhand des Orientierungsverhaltens der Enantiomere des IPCs (**2(+)**, **2(-)**), welche als Modell-Analyten dienten, untersucht. Hierzu wurden Orientierungstensen mit Hilfe des RDC-Ansatzes bestimmt, wobei Enantiodifferenzierung festgestellt werden konnte. Zur quantitativen Betrachtung der Enantiodifferenzierung erfolgte die Berechnung des  $\beta$ -Winkels zwischen den Orientierungstensen der beiden Enantiomere. Hierbei wurde ein Winkel von  $\beta \approx 20,7^\circ$  bestimmt. Im Vergleich zu anderen Alignment Medien auf Basis von Polyglutamaten wird demnach eine Enantiodifferenzierung in vergleichbarer Größenordnung

---

erzielt. Allerdings ist die erreichte Enantiodifferenzierung der IPC Enantiomere (**2(+)**, **2(-)**) im PELG **4L** ( $\beta = 29,6^\circ$ ), welches mit der Ethylgruppe eine achirale Seitenkette enthält, höher<sup>[168]</sup>. Demnach konnte im Falle des PRNLGs **29L** keine Erhöhung der Enantiodifferenzierung durch das Einbringen einer chiralen Seitenkette erreicht werden.

Im Falle des PSMBOLGs **33L** wurden innerhalb der synthetisierten Polymerbatches unterschiedliche Eigenschaften bezüglich der Ausbildung flüssigkristalliner Phasen bzw. des Orientierungsverhaltens festgestellt. Im Falle eines Batches wurden zweiphasige Systeme erhalten. Dies konnte anhand von, <sup>2</sup>H-Images gezeigt werden. Hierbei lag im unteren Bereich der Proben eine isotrope Phase vor, in der dementsprechend keine Quadrupolaufspaltung beobachtet werden konnte. Oberhalb dieser isotropen Phase, lag eine anisotrope Phase vor, in der eine Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittelsignals beobachtet werden konnte. Im Gegensatz dazu wurden im Falle eines weiteren Batches homogene anisotrope Phasen erhalten, welche keine Phasentrennung zeigten. Unter Verwendung des PSMBODGs **33D** wurde die Ausbildung zweiphasiger Systeme ebenso beobachtet. Demnach ist dies keine spezifische Eigenschaft eines bestimmten Diastereomers. Weshalb die Unterschiede bezüglich der Batches vorliegen ist unklar. Prinzipiell ist die Ausbildung der zweiphasigen Systeme kein Nachteil, sondern vielmehr ein Vorteil. Durch das Vorliegen der zweiphasigen Systeme könnte die Messung der skalaren als auch der totalen Kopplung in einer Probe erfolgen. Dieses Prinzip wurde bereits unter Verwendung von Polyisocyaniden mit Hilfe eines räumlich selektiven CLIP-HSQC Experiments angewendet<sup>[183]</sup>. Außerdem könnten in Zukunft weitere Lösungsmittel zur Phasen-Präparation getestet werden. Es ist denkbar, dass unter Verwendung eines anderen Lösungsmittels keine Phasenseparation auftritt. Letztendlich ist jedoch fraglich ob weiterer Messungen sinnvoll sind, da eine gezielte Reproduktion aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens verschiedener Batches, schwierig ist.

Im Rahmen der Untersuchungen des PSPLGs **34L** und des PSPDGs **34D** wurden deren enantiodifferenzierende Eigenschaften anhand der Enantiomere von IPC (**2(+)**, **2(-)**) und  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) untersucht. Hierzu wurden zunächst CH-RDCs bestimmt, welche zur Berechnung von Orientierungstensenoren und den daraus resultierenden  $\beta$ -Winkeln genutzt wurden. Anhand dieser Daten konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß an Enantiodifferenzierung in den beiden Polypeptiden für die Enantiomere von IPC (**2(+)**, **2(-)**) als auch für die Enantiomere von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) gleich ist. Diese Tatsache deutete daraufhin, dass die enthaltene chirale Seitenkette keinen signifikanten Einfluss auf die resultierende Enantiodifferenzierung hat. Dieses Ergebnis konnte durch Messungen unter Verwendung von 1:1-Mischungen der Polypeptide, welche aufgrund des „racemischen“ Rückgrat Verhältnisses, ausschließlich den Effekt der chiralen Seitenkette widerspiegeln,

---

bestätigt werden. Im Rahmen der Messungen zu den Enantiomeren des  $\beta$ -Pinens (**9(+)**, **9(-)**) wurden Orientierungstensenoren erhalten, welche im Vergleich zu denen des IPCs (**2(+)**, **2(-)**) weniger gut definiert waren. Deshalb wurden zusätzlich HH-RDCs gemessen, als auch deren Vorzeichen bestimmt. Die unter Verwendung dieser Daten resultierenden Orientierungstensenoren weisen eine sehr gute Qualität auf. Weiterhin bestätigen diese die Interpretation bezüglich des Einflusses der chiralen Seitenkette. Es konnte dementsprechend erfolgreich gezeigt werden, dass das Einführen bzw. Vorliegen einer chiralen Seitenkette nicht zwangsläufig zu einer matched/mismatched Situation führen muss. Der Einfluss der Chiralität der Seitenkette ist im vorliegenden Fall nicht signifikant, was äußerst interessant ist, auch wenn die Hoffnung die enantiodifferenzierenden Eigenschaften gezielt steigern zu können, nicht erfüllt wurde. Nichtsdestotrotz wird im Falle beider Analyten eine sehr hohe Enantiodifferenzierung erzielt, welche damit jedoch auf die Performance des gesamten Polymers zurückgeht und nicht auf die Chiralität der Seitenkette. Durch diese wichtigen Erkenntnisse konnte eine der grundlegenden Fragestellungen dieser Arbeit geklärt und damit ein Ziel dieser Arbeit erreicht werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit handelt von Polypeptiden mit Dreifachbindungen in der Seitenkette, welche ebenfalls als Alignment Medien fungieren sollen. Die Dreifachbindung bietet die Möglichkeit die Seitenketten der Polypeptide via Click Chemie im Anschluss an die Polymerisation modifizieren zu können. Somit muss keine spezifische Polymerisation und NCA-Synthese erarbeitet werden um ein gewünschtes Strukturelement in ein Polypeptid einzubringen. Hierdurch kann der synthetische Aufwand prinzipiell erheblich reduziert werden, was in vielerlei Hinsicht attraktiv ist. In Bezug auf den Alignment Prozess könnten verschiedene Strukturelemente und deren Auswirkungen schnell und zielgerichtet untersucht werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden deshalb Versuche unternommen, ein solches Polypeptid mit ausreichender Kettenlänge, im Hinblick auf dessen Verwendung als Alignment Medium, zugänglich zu machen. Hierbei wurde auf Synthesevorschriften zweier literaturbekannter Polypeptide (**PPOBLG 27L**, **PPCBLG 28L**) zurückgegriffen. Entgegen der Erwartungen, war der synthetische Aufwand jedoch nicht gering. Die Aufreinigung der NCAs, welche entscheidend ist um Polypeptide mit hohen Kettenlängen zu erhalten, gestaltete sich schwierig (siehe Abbildung 5.2).

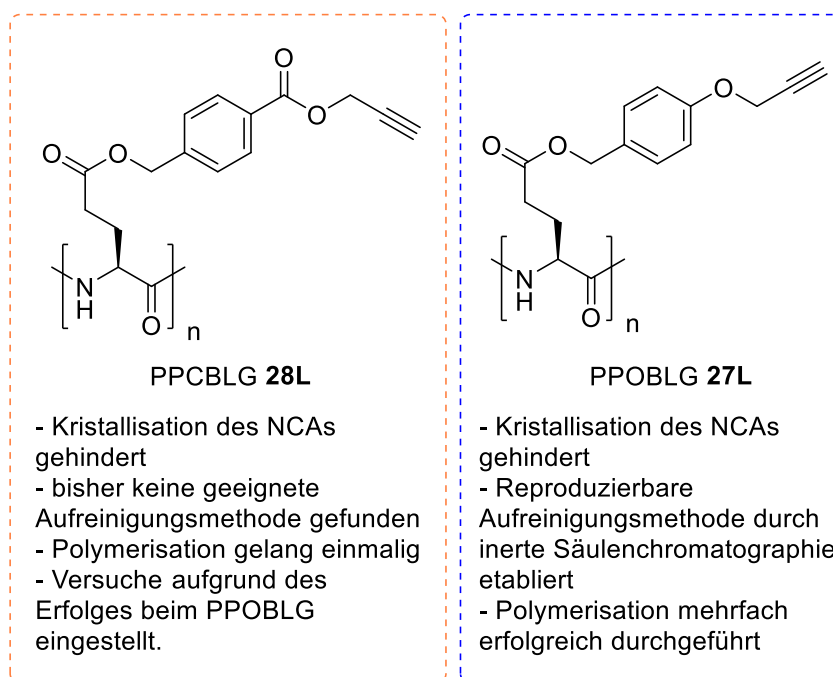


Abbildung 5.2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Synthesen von PPOBLG **27L** und PPCBLG **28L**.

Letztendlich wurden jedoch Erfolge im Rahmen der Synthese PPOBLGs **27L** erzielt. Dieses konnte mit einer ausreichenden Kettenlänge und in größerer Menge synthetisiert werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass dieses sehr gut als Alignment Medium geeignet ist. Das benötigte geringe Ausmaß an induzierter Orientierung wird erreicht. Es konnten flüssigkristalline Phasen in THF- $d_8$  und in  $CDCl_3$  präpariert werden. In beiden Lösungsmitteln konnten NMR-Spektren guter Qualität erhalten werden. Die Synthese des PPCBLGs **28L** wurde aufgrund dieser Erfolge nicht weiter untersucht. Es sei jedoch auch in dieser Zusammenfassung erwähnt, dass im Rahmen von  $^2H$ -NMR-Messungen unter Verwendung dieses Polymers gezeigt werden konnte, dass auch dieses als Alignment Medium geeignet ist. Neben den Alignment Eigenschaften wurde die Sekundärstruktur des PPOBLGs **27L** mittels CD-Spektroskopie untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass dieses sowohl in THF als auch in TCE eine rechtsgängig  $\alpha$ -helikale Struktur aufweist. Dies ist eine wichtige Erkenntnis im Hinblick auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des Polymers. Diese wurden unter Verwendung der Enantiomere von IPC (**2(+)**, **2(-)**) und  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) sowohl in  $CDCl_3$  als auch in THF- $d_8$  untersucht. Hierbei konnte in allen Fällen Enantiodifferenzierung festgestellt werden. Im Falle des IPCs (**2(+)**, **2(-)**) als auch im Falle des  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) war die Enantiodifferenzierung der Messungen in THF- $d_8$  ausgeprägter als die der Messungen in  $CDCl_3$ . Gleiche Beobachtungen werden auch unter Verwendung eines anderen Alignment Mediums auf Polypeptidbasis beschrieben<sup>[94]</sup>. Eventuell kann demnach in THF- $d_8$  generell eine



---

größere Enantiodifferenzierung erreicht werden als in  $\text{CDCl}_3$ . Die Verwendung von  $\text{THF-d}_8$  könnte somit Vorteile bieten, weshalb diese auch in Zukunft in Betracht gezogen werden sollte. Weiterhin wurden im Falle des  $\beta$ -Pinens (**9(+)**, **9(-)**) in beiden Lösungsmitteln Orientierungstensoren erhalten, welche vergleichsweise weniger gut bestimmt sind. In Zukunft könnten deshalb HH RDCs hinzugezogen werden, um die Qualität der erhaltenen Orientierungstensoren zu verbessern. Nichtsdestotrotz kann davon ausgegangen werden, dass sowohl für IPC (**2(+)**, **2(-)**) als auch für  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) ein hohes Maß an Enantiodifferenzierung erreicht wird. Diese Tatsache lässt vermuten, dass Wasserstoffbrückenbindungen in diesem Fall keinen entscheidenden Effekt haben, welcher die Enantiodifferenzierung signifikant begünstigt. Da es sich beim  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) um einen reinen Kohlenwasserstoff handelt, könnten sterische Effekte von zentraler Bedeutung sein. In dieser Hinsicht wurde außerdem deutlich, dass trotz sterisch anspruchsvoller Seitenkette eine hohe Enantiodifferenzierung möglich ist. Die frühere Annahme, dass die Enantiodifferenzierung aufgrund der Zugänglichkeit zur Helix mit der Größe der Seitenkette korreliert, scheint aufgrund der in dieser Arbeit gewonnenen Daten, überdacht werden zu müssen. Wahrscheinlich ist das Polymer besser als eine Einheit zu betrachten, welche spezifische Interaktionen mit einem Analyten eingeht und durch die Kombination aus Seitenkette und helikalem Backbone eine Gesamtperformance zeigt. Aufgrund der erreichten Enantiodifferenzierung und der guten Spektrenqualität sollte PPOBLG **27L** auch weiterhin als Alignment Medium in Betracht gezogen werden. Weiterhin bietet das Polymer damit eine vielversprechende Grundlage für Postpolymerisationsmodifikationen mit anschließender Untersuchung der Alignment Eigenschaften.

Abschließend sollen die in dieser Arbeit etablierten Alignment Medien und die bereits bekannten Alignment Medien auf Basis von Polyglutamataten verglichen werden. Hierzu ist eine Übersicht anhand der jeweils erreichten Enantiodifferenzierung des IPC (**2(+)**, **2(-)**) in  $\text{CDCl}_3$  gegeben.

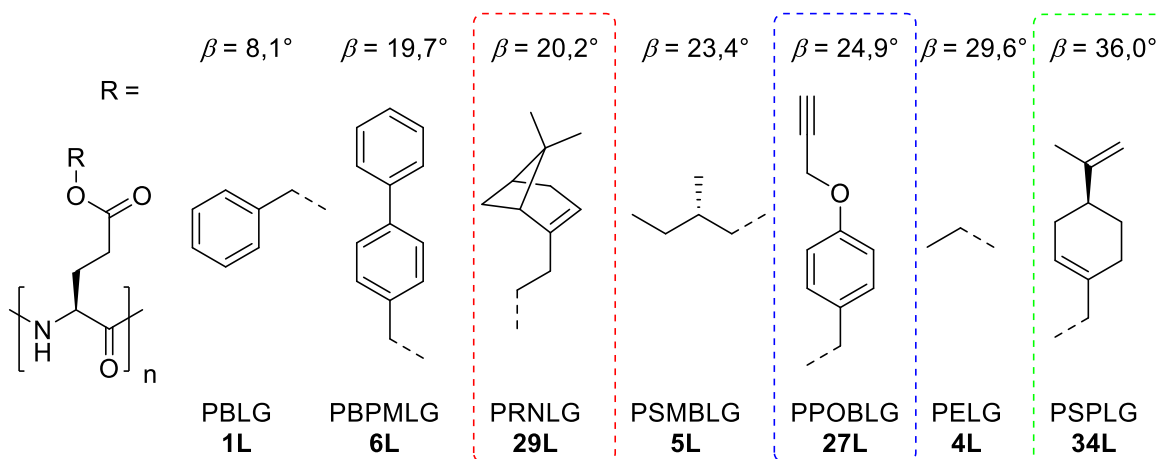


Abbildung 5.3: Übersicht bekannter und im Rahmen dieser Arbeit etablierter Alignment Medien auf Basis von Polyglutamataten. Die angegebenen  $\beta$ -Winkel beziehen sich auf die jeweils erreichte Enantiodifferenzierung der Enantiomere des IPCs (**2(+)**, **2(-)**) in  $\text{CDCl}_3$  bei ca. 300 K<sup>[94,168,190]</sup>.

Anhand dieser Übersicht ist ersichtlich, dass die in dieser Arbeit synthetisierten Polymere in ihrer Funktion als enantiodifferenzierende Alignment Medien im Vergleich mit den bisher bekannten Polyglutamataten durchaus interessant sind. Das in dieser Arbeit synthetisierte PSPLG **34L** weist in diesem Vergleich sogar die höchste Enantiodifferenzierung auf. Weiterhin liegt PPOBLG **27L** im oberen Bereich. Damit konnte die Auswahl an Alignment Medien durch diese Arbeit nicht nur gesteigert werden, es wurden sogar Medien erhalten die exzellente enantiodifferenzierende Eigenschaften aufweisen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde deutlich, dass Auswirkungen struktureller Eigenschaften der Alignment Medien auf den Orientierungsprozess bisher nicht wirklich abgeschätzt werden können. Diese Tatsache zeigt erneut, wie komplex der Alignment Prozess tatsächlich ist. Anhand der derzeitigen Datenlage ist kein tatsächlicher Trend zwischen strukturellen Eigenschaften und resultierender Enantiodifferenzierung zu erkennen. Um einen solchen herauszuarbeiten ist eine deutlich größere Datenmenge von Nöten. Wie die Untersuchungen in dieser Arbeit zeigen, ist die Ausarbeitung der Synthese ausreichend langer Polymere ein schwieriger Prozess. Auf Grund des damit einhergehenden Zeitaufwands bei der

---

grundlegenden Synthese weiterer Polypeptide, sollten zukünftige Untersuchungen bevorzugt auf Postpolymerisationsmodifikationen abzielen. Die Vorstellung unterschiedliche Seitenketten damit vergleichsweise einfach screenen zu können ist derart attraktiv, dass das Potential dieses Ansatzes unbedingt weiter erforscht werden sollte. Die Untersuchungen des PPOBLGs **27L**, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, bieten eine hervorragende und vielversprechende Grundlage für weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht.

---

## 6. Experimentalteil

---

### 6.1. Chemikalien

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien wurden von den Herstellern bzw. Chemikalienfachhändlern Sigma-Aldrich, Honeywell, Carl Roth, Fisher Scientific und TCI bezogen. Die verwendeten trockenen Lösungsmittel Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Acetonitril, *n*-Pentan, Toluol, Dichlormethan und Dimethylformamid wurden mit der Spezifikation „extra dry“ bezogen und aus Septenflaschen mit Acroseal<sup>TM</sup> von ACROS Organics<sup>TM</sup>, gelagert über Molekularsieb entnommen. Das im Rahmen der NCA Synthese und Aufreinigung verwendete *n*-Hexan, wurde über Natrium und Benzophenon unter Argon getrocknet und anschließend destilliert. Für präparative Chromatographie wurde Kieselgel mit einem Partikeldurchmesser von 0,06-0,2 mm und einer Porengröße von 60 Å verwendet. Kieselgel, welches innerhalb der Glovebox bzw. unter Schlenkbedingungen Verwendung fand, wurde zunächst im Trockenschrank bei 100 °C getrocknet und anschließend für 2 Tage bei 150 °C im Hochvakuum.

Für alle Arbeiten unter inerten Bedingungen wurde Argon der Qualität 5.0 als Schutzgas verwendet. Alle Lösungsmittel die innerhalb der Glovebox Verwendung fanden, wurden vor dem Einschleusen via Argon-Durchleitung entgast. Es wurde eine UNILab Glovebox von MBraun verwendet, deren Versorgung ebenfalls mit Argon erfolgte.

Das im Rahmen der Präparation von anisotropen NMR-Proben verwendete CDCl<sub>3</sub> wurde über Calciumhydrid unter Argon getrocknet und anschließend destilliert.

### 6.2. CD-Messungen

Die Messungen der CD-Spektren wurden an einem JASCO J-1500 Spektrometer durchgeführt. Für Messungen in TCE wurden die Polymere mit einer Konzentration von 1 % (w/w) gelöst. Weiterhin wurde eine rechteckige 0,01 mm Quarzglas-Küvette in Kombination mit einer Zellenhalterung für Zellen des Typs 106 von Hellma Analytics für Messungen in TCE verwendet. Für Messungen in THF wurde eine rechteckige 1 mm Quarzglas-Küvette von Hellma Analytics verwendet. Diese Messungen wurden mit einer Polymerkonzentration von 1 mg/ml (PRNLG **29L**) bzw. 0,1 mg/ml (PSMBOBL/DG **33L/33D**, PPOBLG **27L**) durchgeführt. Für jede Polymerprobe wurden zehn Messungen durchgeführt. Im Anschluss wurden die erhaltenen Kurven gemittelt, wobei die daraus resultierende Standardabweichung in Form von Fehlerbalken dargestellt wurde. Einzelne von der Gesamtheit abweichende Kurven, welche manchmal im Falle der Verwendung von 0,01 mm Küvetten beobachtet

wurden, wurden nicht in die Mittelung einbezogen. Diese Abweichungen sind wahrscheinlich auf die schwierige Präparation der Küvette, unter Verwendung des hochtoxischen TCEs, zurückzuführen. Die Berechnung der molaren Elliptizität ( $[\theta]_{MRW}$ ) erfolgte über Milligrad ( $m^\circ$ ) unter Verwendung von Gleichung 6.1, wobei  $M$  das Molekulargewicht der Wiederholungseinheit ist,  $c$  ist die Konzentration und  $d$  stellt die Weglänge der Küvette dar.

$$[\theta]_{MRW} = \frac{Mm^\circ}{10dc} \quad \text{Gleichung 6.1}$$

### 6.3. GPC-Messungen

Die GPC-Messungen wurden unter Verwendung einer PSS SDV analytical linear XL  $5\mu\text{m}$  Säule in THF und einer PSS SDV analytical  $5\mu\text{m}$  Vorsäule in THF durchgeführt. Als Detektoren wurden ein RI-2031 plus von JASCO und ein UV-2075 plus von JASCO verwendet. Weiterhin wurden eine Pumpe (PU-2086 plus), ein Autosampler (AS-2055 plus) und ein Säulenofen (CO-2060 plus) von JASCO verwendet. Die Chromatographie wurde mit einer Flußrate von 1 ml/min bei einer Säulenofentemperatur von  $25^\circ\text{C}$  durchgeführt. Als Eluent diente dabei ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und 0,1 % (w/w) Tetrabutylammoniumbromid. Die Polymerproben wurden mit einer Konzentration von 1 mg/ml unter Verwendung des Eluenten mit 0,1 % (w/w) Toluol angesetzt. Das Toluol diente als interner Standard der Messungen. Die Kalibration erfolgte unter Verwendung von Polystyrol Polymerstandards, welche von PSS bezogen wurden. Alle Proben wurden vor der Injektion mit Hilfe von Spritzenfiltern ( $0,45\mu\text{m}$  PTFE) filtriert um eine potentielle Beschädigung der Säule zu vermeiden. Zur Steuerung der Anlage als auch zur Auswertung der Chromatogramme wurde die Software PSS Win GPC® UniChrom verwendet.

### 6.4. IR-Messungen

Die Messungen von IR-Spektren wurden an einem Bruker Alpha Platinum ATR-IR-Spektrometer durchgeführt. Flüssigkeiten und Feststoffe wurden hierbei direkt aufgetragen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte unter Verwendung der Software OPUS 7.5. Die Zuordnung der Banden erfolgte gemäß Lit.<sup>[321]</sup>. Im Rahmen durchgeführter Polymerisationen wurden Reaktionskontrollen mittels IR-Messungen durchgeführt. Hierzu wurden den Polymerisationsansätzen Proben innerhalb der Glovebox entnommen. Diese wurden anschließend ohne weitere Behandlung zur Messung verwendet. Anhand der Banden bei ca.

1650  $\text{cm}^{-1}$  (CO Rückgrat), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (CO Ester) und 1790  $\text{cm}^{-1}$  (CO NCA) (Abbildung 6.1) wurde gemäß Lit.<sup>[269]</sup> eine Beurteilung des Reaktionsfortschritts vorgenommen.

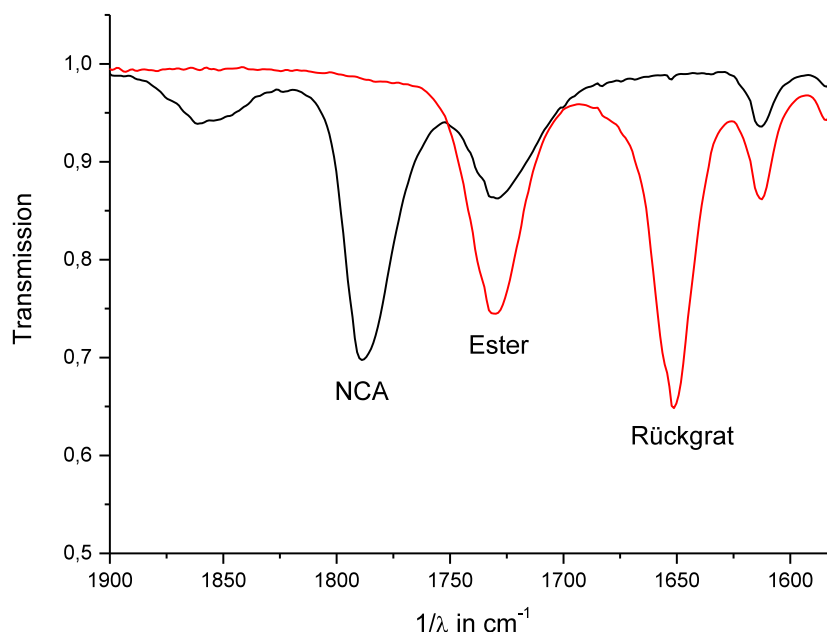


Abbildung 6.1: IR-Spektrum vor der Polymerisation (schwarz) und nach beendeter Polymerisation (rot, 9 Tage) von MAJ03172.

## 6.5. MS-Messungen und Drehwert-Bestimmungen

Massenspektren wurden in der MS-Abteilung der TU Darmstadt aufgenommen. Hierbei wurden die Geräte Impact II von Bruker Daltonik, Finnigan MAT 95 und Fisons MD 800 verwendet.

Drehwerte wurden an einem Anton Paar MCP 300 Polarimeter aufgenommen.

## 6.6. NMR-Messungen

Eigene Messungen wurden im Arbeitskreis Thiele unter Verwendung der folgenden Spektrometer von Bruker durchgeführt: Avance III HD (400 MHz) mit einem BBFO Probenkopf (1H, BB/19F) mit z-Gradient, Avance III HD (600 MHz) mit einem TBI Probenkopf (1H/31P, BB) mit z-Gradient und einer BCU-Xtreme Temperiereinheit, Avance III HD (700 MHz) mit einem QCI Kryoprobenkopf (1H/19F-31P/13C/15N/2H) mit z-Gradient und einer BCU-II Temperiereinheit. Weiterhin wurden NMR-Messungen in der Routine-Abteilung der TU Darmstadt an den Spektrometern Avance II (300 MHz; AC 300), Avance III

---

(300 MHz; ARX 300) und DRX Avance (500 MHz; DRX 500) von Bruker gemessen. Die Auswertung der erhaltenen NMR-Spektren erfolgte unter Verwendung der Software Topspin bzw. unter Verwendung der Software MestReNova. Die NMR-Spektren wurden anhand der Signale der verwendeten deuterierten Lösungsmittel gemäß Lit.<sup>[322]</sup> referenziert. Signalzuordnungen erfolgten mit Hilfe von 2D-NMR-Spektren (COSY, HSQC, HMBC).

### 6.7. Kopplungsextraktion

Die Extraktion der isotropen bzw. totalen Kopplungen erfolgte durch Auslesen einzelner Reihen. Die dadurch erhaltenen eindimensionalen NMR-Spektren wurden relativ zu einer Kopie ihrer selbst verschoben, wodurch die Kopplungen im Rahmen des Fitting-Prozesses gemäß Lit.<sup>[307]</sup> erhalten werden. Die Fehler der Kopplungen sind ebenfalls über die in Lit.<sup>[307]</sup> angegebene Fitting-Methode zugänglich. Die Berechnung der dipolaren Kopplungen erfolgte über Gleichung 2.5. Bei Methylgruppen wurden  $^1D_{CC}$  RDCs aus den entsprechenden  $^1D_{CH}$  RDCs gemäß Lit.<sup>[323]</sup> berechnet und für die folgende Bestimmung von Orientierungstensoren herangezogen. Hierzu wurden die folgenden gyromagnetischen Verhältnisse  $6,728 \cdot 10^7 \text{ rad}/(\text{T} \cdot \text{s})$  für  $^{13}\text{C}$  und  $26,752 \cdot 10^7 \text{ rad}/(\text{T} \cdot \text{s})$  für  $^1\text{H}$ , sowie die folgenden Kernabstände  $\text{C10-H10} = 1,094 \text{ \AA}$ ,  $\text{C8-H8} = 1,094 \text{ \AA}$ ,  $\text{C9-H9} = 1,093 \text{ \AA}$ ,  $\text{C2-C10} = 1,533 \text{ \AA}$ ,  $\text{C6-C8} = 1,537 \text{ \AA}$ ,  $\text{C6-C9} = 1,531 \text{ \AA}$  für IPC (**2(+)**, **2(-)**) und  $\text{C8-H8} = 1,092 \text{ \AA}$ ,  $\text{C9-H9} = 1,092 \text{ \AA}$ ,  $\text{C6-C8} = 1,533 \text{ \AA}$ ,  $\text{C6-C9} = 1,525 \text{ \AA}$  für  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) verwendet. Die im Rahmen der RDC-Daten (Abschnitt 6.10) angegebenen Deskriptoren  $\alpha$  (antiperiplanar) und  $\sigma$  (synperiplanar) beziehen sich auf die räumliche Lage der entsprechenden diastereotopen Protonen relativ zu den Dimethylbrücken.

### 6.8. Synthesevorschriften

Für alle Synthesen unter inerten Bedingungen wurde Argon der Qualität 5.0 als Schutzgas verwendet. Alle verwendeten Glasgeräte, welche unter Schlenkbedingungen gehandhabt wurden, wurden dreimal mit Gasbrennern unter Hochvakuum ausgeheizt. Glasgeräte, welche innerhalb der Glovebox Verwendung fanden, wurden entweder dreimal mit Gasbrennern unter Hochvakuum ausgeheizt oder über Nacht im Trockenschrank gelagert und heiß eingeschleust. Die im Rahmen der Versuchsbezeichnung verwendeten Kürzel stehen für folgende Personen: MAJ: Marcel Alcaraz Janßen, SAK: Sabine Kanbach, JEB: Jennifer Bareuther, LS: Leon Schumacher, LZ: Lucy Zhao, KB: Kerstin Bartels, LCS: Lars-Christian Stoltenberg, CR: Christina Reichel, JM: Joanna Mikolei, MW: Michael Walz, SDR: Sarah Resch, JR: Jan Rettig, FS: Felix Spiske, RH: Rimjhim Hossain.

### 6.8.1. NCA-Aufreinigung durch Schütteln mit Kieselgel

Versuche zur Aufreinigung von NCAs durch Schütteln mit Kieselgel wurden in Anlehnung an Lit.<sup>[305]</sup> durchgeführt. Hierzu wurde eine Spritze mit innenliegendem Spritzenfilter bestückt. Diese wird anschließend innerhalb der Glovebox mit Kieselgel befüllt. Anschließend wird eine Lösung des NCAs in Dichlormethan in die Spritze aufgezogen. Die Spritze wird mit einem Septum verschlossen, ausgeschleust und unter Verwendung eines Schüttlers für 1 h geschüttelt. Anschließend wird die Lösung in einen Schlenkkolben überführt und das Lösungsmittel durch Überkondensieren entfernt. Das NCA wird mit *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.



Abbildung 6.2: Prinzipieller Aufbau der Spritze mit innenliegendem Spritzenfilter und Kieselgel (links). Spritze nach der Aufreinigung eines NCAs (rechts).

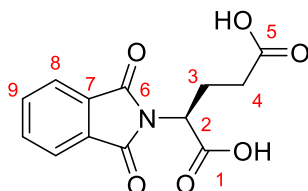
### 6.8.2. NCA-Aufreinigung durch inerte Säulenchromatographie

Die Aufreinigung der NCAs durch inerte Säulenchromatographie erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[303,304]</sup>. Die Chromatographie wurde entweder innerhalb der Glovebox<sup>[303]</sup> oder unter Schlenkbedingungen<sup>[304]</sup> durchgeführt. Beim apparativen Aufbau unter Schlenkbedingungen wird eine Schlenkfritte als zentrales Bauteil verwendet. Am unteren Teil der Fritte werden im Wechsel Schlenkkolben angeschlossen um die einzelnen Säulenfraktionen aufzufangen. Oberhalb der Schlenkfritte wird ein Übergangsstück mit Hahn angebracht, welches wiederum mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich versehen wird. Der Tropftrichter dient während der Chromatographie als Lösungsmittel-Reservoir, während die Zugabe des NCAs durch den Hahn des Übergangsstückes erfolgt. Bei der Chromatographie innerhalb der Glovebox ist kein besonderer Aufbau von Nöten. Die Fraktionierung erfolgt hierbei ebenfalls in Schlenkkolben. Im Falle beider Methoden wird das NCA durch Überkondensieren des Lösungsmittels erhalten und im Hochvakuum getrocknet.



### 6.8.3. Synthese von *N*-Phthaloyl-L-glutaminsäure **13L**

In Anlehnung an Lit.<sup>[218]</sup> wird L-Glutaminsäure **10L** (25,966 g; 175 mmol; 1 Äq.) in 200 ml Wasser vorgelegt und durch Zugabe von Natriumcarbonat (45,061 g; 425 mmol, 2,43 Äq.) unter Rühren gelöst. Die erhaltene Reaktionsmischung wird auf eine Temperatur von 0 °C abgekühlt und portionsweise mit *N*-Carbethoxyphthalimid **12** (54,267 g; 238 mmol; 1,36 Äq.) versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung für 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der vorliegende Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird mit HCl (18,5 % w/w) auf pH = 1 angesäuert. Der dadurch erhaltene weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **13L** (28,597 g; 58,45 %) wird als weißes Pulver erhalten.



MAJ033

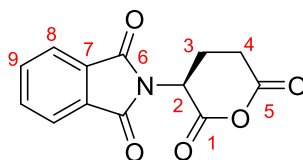
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 300K, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,20-2,43 (m, 4H, 3-H, 4-H), 4,77-4,87 (m, 1H, 2-H), 7,83-7,94 (m, 4H, 8-H, 9-H), 12,64 (b, 2H, 1-COOH, 5-COOH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, 300K, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 23,7 (3-C), 30,3 (4-C), 51,1 (2-C), 123,4, 134,7 (8-C, 9-C), 131,3 (7-C), 167,4 (6-C), 170,3, 173,7 (1-C, 5-C) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit denen in Lit.<sup>[94]</sup> überein.

### 6.8.4. Synthese von *N*-Phthaloyl-L-glutaminsäureanhydrid **14L**

*N*-Phthaloyl-L-glutaminsäure **13L** (28,597 g; 103 mmol; 1 Äq.) wird in Anlehnung an Lit.<sup>[218]</sup> in 134 ml Essigsäureanhydrid suspendiert. Die erhaltene Suspension wird auf eine Temperatur von 110 °C erhitzt und für 40 min gerührt, sodass der Feststoff komplett gelöst ist. Die erhaltene Reaktionslösung wird über Nacht bei -30 °C gelagert, wobei das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **14L** (20,304 g; 75,89 %) wird in Form eines weißen kristallinen Feststoffs erhalten.



MAJ034

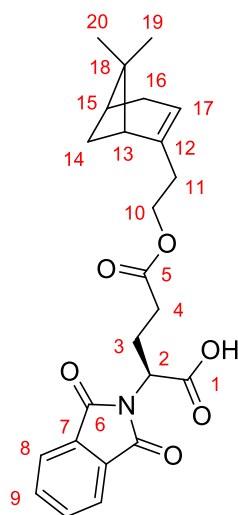
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 300K,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2,13 (dtd, 1H, 3- $\text{H}_a$ ,  $J$  = 13,0; 5,2; 2,8 Hz), 2,61 (ps-qd, 1H, 3- $\text{H}_b$ ,  $J$  = 13,0; 4,9 Hz), 2,92-3,20 (m, 2H, 4-H), 5,48 (dd, 1H, 2-H,  $^3J_{2,3}$  = 5,7 Hz; 7,2 Hz), 7,88-7,99 (m, 4H, 8-H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, 300K,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 20,4 (3-C), 29,4 (4-C), 47,7 (2-C), 123,6, 135,0 (8-C, 9-C), 131,1 (7-C), 165,6, 166,2 (1-C, 5-C), 166,7 (6-C) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit denen in Lit.<sup>[94]</sup> überein.

#### 6.8.5. Synthese von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -1 *R*-Nopyl-L-glutamat **35L**

In Anlehnung an Lit.<sup>[298]</sup> wird *N*-Phthaloyl-L-glutaminsäureanhydrid **14L** (10,007 g; 37,8 mmol; 1 Äq.) zusammen mit (1*R*)-Nopol **32** (6,58 ml; 38,5 mmol; 1,02 Äq.) unter inerten Bedingungen in 190 ml  $\text{Toluol}_{\text{abs}}$  vorgelegt. Das resultierende Gemisch wird für 24,8 h bei einer Temperatur von 90 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, wodurch das Produkt **35L** (16,167 g; 98,52 %) in Form eines leicht gelben Öls erhalten wird.



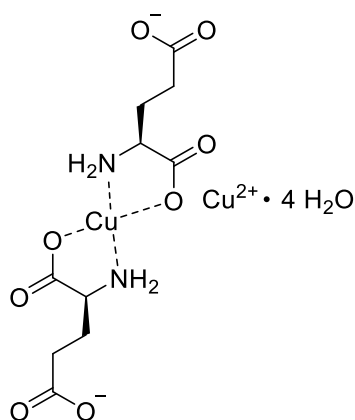
MAJ032, MAJ036

$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz, 300K,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0,73; 1,20 (s, 6H, 19-H; 20-H), 1,03 (d, 1H, 14- $\text{H}_a$ ,  $J$  = 8,5 Hz), 1,92-1,99 (m, 1H, 13-H), 1,99-2,03 (m, 1H, 15-H), 2,07-2,20 (m, 4H, 11-H; 16-H), 2,27-2,33 (m, 2H, 3- $\text{H}_a$ ; 14- $\text{H}_b$ ), 2,33-2,40 (m, 3H, 4-H, 3- $\text{H}_b$ ), 3,84-3,92 (m, 2H, 10-H), 4,79-4,83 (m, 1H, 2-H), 5,21-5,24 (m, 1H, 17-H), 7,87-7,92 (m, 4H, 8-H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (175 MHz, 300K,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 20,9; 26,0 (C-19, C-20), 23,6 (C-3), 30,4 (C-4), 30,8 (C-16), 31,1 (C-14), 35,2 (C-11), 37,4 (C-18), 40,0 (C-15), 44,9 (C-13), 50,9 (C-2), 62,1 (C-10), 118,1 (C-17), 123,3; 134,8 (C-8, C-9), 131,2 (C-7), 144,0 (C-12), 167,4 (C-6), 170,2 (C-1), 172,0 (C-5) ppm.

#### 6.8.6. Synthese des L-Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L**

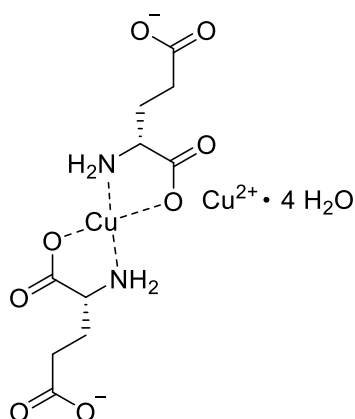
Die Synthese des L-Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15L** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[215]</sup>. Hierzu wurde L-Glutaminsäure **10L** (29,366 g; 166,6 mmol; 1 Äq.) in 750 ml Wasser vorgelegt. Die resultierende Suspension wird bei einer Temperatur von 70 °C tropfenweise mit einer Lösung aus Kupfer(II)acetat (41,286 g; 206,8 mmol; 1,24 Äq.) in Wasser (750 ml) versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und zwecks vollständiger Kristallisation für 2 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wird der vorliegende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **15L** (44,556 g; 91,2 %) wird in Form eines blauen Feststoffs erhalten.



MAJ0326, MAJ0346, MAJ0360, MAJ03124, SAK011, JEB0112, LSSSt2, LZSt1, KBSt1, LCSSSt1, CRSt1

### 6.8.7. Synthese des D-Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15D**

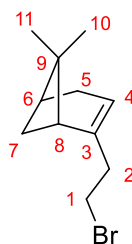
Die Synthese des D-Glutaminsäure-kupfer(II)-komplexes **15D** wurde analog zur beschriebenen Synthese des Komplexes **15L** in Abschnitt 6.8.6 durchgeführt. Das Produkt **15D** (91,7 %) wird in Form eines blauen Feststoffs erhalten.



MAJ0365, MAJ03123, SAK013

### 6.8.8. Synthese von 1*R*-Nopylbromid **36**

Die Synthese des 1*R*-Nopylbromids **36** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[300]</sup>. Tetrabrommethan (211,2 g; 636,9 mmol; 1,10 Äq.) und 1*R*-Nopol **32** (96,4 g; 579,8 mmol; 1 Äq.) werden in 265 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wird Triphenylphosphin (167,1 g; 637,1 mmol; 1,10 Äq.) portionsweise hinzugefügt. Nach vollendeter Zugabe wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der resultierende Rückstand in *n*-Hexan (520 ml) überführt. Der entstandene Niederschlag wird über Kieselgel abfiltriert. Anschließend wird mit *n*-Hexan nachgewaschen. Durch die Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt **36** (133,59 g; 99,31 %) in Form einer leicht gelben Flüssigkeit erhalten.



MAJ0327, MAJ0342, MAJ03127, MAJ03184

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,84, 1,27 (s, 6H, 10-H, 11-H), 1,17 (d, 1H, 7- $\text{H}_a$ ,  $J$  = 8,5 Hz), 2,00-2,03 (m, 1H, 8-H), 2,07-2,11 (m, 1H, 6-H), 2,17-2,29 (m, 2H, 5-H), 2,34-2,39 (m, 1H, 7- $\text{H}_b$ ), 2,47-2,56 (m, 2H, 2-H), 3,32-3,40 (m, 2H, 1-H), 5,31-5,34 (m, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21,4, 26,4 (10-C, 11-C), 31,0 (1-C), 31,4 (5-C), 31,8 (7-C), 38,2 (9-C), 40,6 (2-C), 40,8 (6-C), 45,6 (8-C), 119,3 (4-C), 145,3 (3-C) ppm.

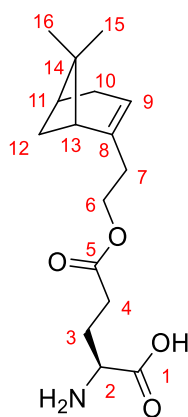
IR (ATR):  $\nu$  = 2983-2832 (C-H, VS), 1444 (C-H, DS), 1365 ( $-\text{CH}_3$ , DS), 1265, 1208, 656 (C-Br, VS)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (APCI) :  $m/z$  = 229,05839  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (berechnet: 229,05864)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = -28,35° ( $c$  = 1 g/100ml,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 6.8.9. Synthese von $\gamma$ -1*R*-Nopyl-L-glutamat **31L**

Die Synthese von  $\gamma$ -1*R*-Nopyl-L-glutamat **31L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[215,295]</sup> durchgeführt. Der Glutaminsäure-kupfer(II)-komplex **15L** (32,9 g; 67,3 mmol; 1 Äq.) wird zusammen mit L-Glutaminsäure **10L** (20,0 g; 135,9 mmol; 2,02 Äq.) in einer Mischung aus DMF (120 ml) und Wasser (20 ml) suspendiert. Anschließend erfolgt die Zugabe von  $N,N,N',N'$ -Tetramethylguanidin (33,7 ml; 269,2 mmol; 4,00 Äq.). Die resultierende Suspension wird gerührt bis eine homogene ölige Mischung erhalten wird. Anschließend folgt die Zugabe von DMF (96 ml) und 1*R*-Nopylbromid **36** (65,078 g; 284,0 mmol; 4,22 Äq.). Die Reaktionsmischung wird für 66 h bei einer Temperatur von 40 °C gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von Aceton (ca. 1200 ml). Die erhaltene Mischung wird gerührt, bis sich ein feiner Niederschlag gebildet hat, welcher abfiltriert wird. Der erhaltene Feststoff wird in eine frisch angesetzte Lösung aus Wasser (270 ml), EDTA (38,468 g; 131,6 mmol; 1,96 Äq.) und  $\text{NaHCO}_3$  (21,655 g; 257,8 mmol; 3,83 Äq.) überführt. Die resultierende Suspension wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der vorliegende Feststoff abfiltriert. Dieser wird mehrfach mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Wasser/Ethanol (2/1) umkristallisiert. Das Produkt **31L** (23,164 g; 29,00 %) wird letztlich in Form eines beigen Feststoffs erhalten.



MAJ0339, MAJ0345, MAJ03128

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta$  = 0,68, 1,13 (s, 6H, 15-H, 16-H), 1,00 (d, 1H, 12- $\text{H}_a$ ,  $J$  = 8,5 Hz), 1,88-1,97 (m, 2H, 11-H, 13-H) 2,00-2,25 (m, 7H, 3-H, 7-H, 10-H, 12- $\text{H}_b$ ), 2,43-2,58 (m, 2H, 4-H), 3,92-4,08 (m, 3H, 2-H, 6-H), 5,18 (s, 1H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta$  = 20,8, 25,9 (15-C, 16-C), 24,9 (3-C), 29,7 (4-C), 31,1 (10-C), 31,3 (12-C), 35,4 (7-C), 37,6 (14-C), 40,5 (11-C), 45,3 (13-C), 51,9 (2-C), 63,2 (6-C), 118,4 (9-C), 144,1 (8-C), 171,0 (1-C), 173,5 (5-C) ppm.

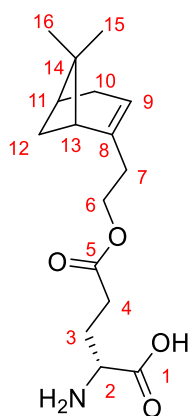
IR (ATR):  $\nu$  = 2981-2831 (C-H, VS), 1733 (COOR, VS), 1583 ( $-\text{NH}_2$ , DS), 1507, 1398 ( $-\text{CH}_3$ , DS), 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (ESI) :  $m/z$  = 296,18567  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (berechnet: 296,18563)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = -20,25° ( $c$  = 0,363 g/100ml, MeOH)

#### 6.8.10. Synthese von $\gamma$ -1*R*-Nopyl-D-glutamat **31D**

Die Synthese des  $\gamma$ -1*R*-Nopyl-D-glutamat **31D** wurde analog zur Synthese des  $\gamma$ -1*R*-Nopyl-L-glutamats **31L** (siehe Abschnitt 6.8.9) durchgeführt. Das Produkt **31D** (23,34 %) wird in Form eines beigen Feststoffs erhalten.



MAJ03129

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta$  = 0,76, 1,21 (s, 6H, 15-H, 16-H), 1,08 (d, 1H, 12- $\text{H}_a$ ,  $J$  = 8,5 Hz), 1,96-2,06 (m, 2H, 11-H, 13-H), 2,08-2,33 (m, 7H, 3-H, 7-H, 10-H, 12- $\text{H}_b$ ), 2,50-2,66 (m, 2H, 4-H), 4,02-4,13 (m, 3H, 2-H, 6-H), 5,27 (s, 1H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta$  = 20,8, 25,9 (15-C, 16-C), 25,0 (3-C), 29,7 (4-C), 31,1 (10-C), 31,3 (12-C), 35,4 (7-C), 37,6 (14-C), 40,5 (11-C), 45,3 (13-C), 52,0 (2-C), 63,3 (6-C), 118,5 (9-C), 144,2 (8-C), 171,2 (1-C), 173,6 (5-C) ppm.

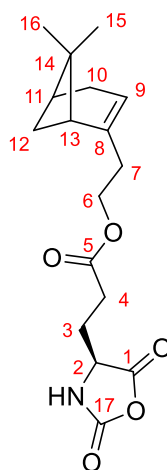
IR (ATR):  $\nu$  = 2981-2832 (C-H, VS), 1733 (COOR, VS), 1583 ( $-\text{NH}_2$ , DS), 1507, 1395 ( $-\text{CH}_3$ , DS), 1176  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (ESI) :  $m/z$  = 296,18580  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (berechnet: 296,18563)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = -29,20° ( $c$  = 0,363 g/100ml, MeOH)

#### 6.8.11. Synthese von $\gamma$ -1*R*-Nopyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid **30L**

Die Synthese des  $\gamma$ -1*R*-Nopyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrids **30L** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[301]</sup>. Das  $\gamma$ -1*R*-Nopyl-L-glutamat **31L** (1,997 g; 6,8 mmol; 1 Äq.) wird unter Argon in  $\text{THF}_{\text{abs}}$ . (16 ml) suspendiert. Anschließend werden 4,2 ml (8,0 mmol; 1,18 Äq.) einer Phosgen-Maßlösung (20 % in Toluol) hinzugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird für 2 h bei einer Temperatur von 40 °C und 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wird die zunächst vorliegende Suspension zu einer klaren Lösung. Diese wird im Anschluss via Spritze über einen Spritzenfilter (0,45  $\mu\text{m}$  PTFE) in ca. 54 ml  $n\text{-Hexan}_{\text{abs}}$ . überführt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der erhaltene Rückstand im HV getrocknet. Dieser wird anschließend in die Glovebox überführt. Dort wird dieser durch inerte Säulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt **30L** (1,749 g; 80,38 %) wird in Form eines klaren leicht gelben Öls erhalten.



MAJ0328, MAJ0351, MAJ0357, MAJ0363, MAJ0398, MAJ03135, MAJ03137

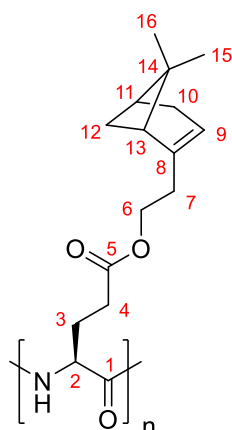
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, 300K,  $\text{THF-d}_8$ ):  $\delta$  = 0,84, 1,28 (s, 6H, 15-H, 16-H), 1,15 (d, 1H, 12- $\text{H}_a$ ,  $J$  = 8,5 Hz), 1,94-2,01 (m, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2,06-2,08 (m, 2H, 11-H, 13-H), 2,08-2,15 (m, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2,18-2,29 (m, 4H, 7-H, 10-H), 2,36-2,41 (m, 1H, 12- $\text{H}_b$ ), 2,41-2,45 (m, 2H, 4-H), 4,01-4,12 (m, 2H, 6-H), 4,37 (t, 1H, 2-H,  $^3J_{2,3}$  = 6,4 Hz), 5,29 (s, 1H, 9-H), 7,91 (s, 1H, N-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, 300K,  $\text{THF-d}_8$ ):  $\delta$  = 21,5, 26,6 (15-C, 16-C), 28,0 (3-C), 29,9 (4-C), 32,1 (10-C), 32,3 (12-C), 36,8 (7-C), 38,7 (14-C), 41,8 (11-C), 46,6 (13-C), 57,3 (2-C), 63,3 (6-C), 119,4 (9-C), 145,4 (8-C), 152,6 (17-C), 171,4 (1-C), 172,3 (5-C) ppm.

#### 6.8.12. Synthese von Poly- $\gamma$ -1*R*-nopyl-L-glutamat **29L**

Die Synthese des Poly- $\gamma$ -1*R*-nopyl-L-glutamats **29L** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[269]</sup>. Die Polymerisation erfolgt innerhalb einer Glovebox. Das NCA **46L** wird in  $\text{THF}_{\text{abs}}$  bzw. in Dichlormethan<sub>abs.</sub> gelöst (0,05-0,1 g/ml). Unter Rühren folgt die Zugabe eines entsprechenden Initiators. Hierfür werden die im Folgenden aufgeführten Stammlösungen, entsprechend des gewünschten M/I-Verhältnisses, zugegeben. Es wird eine DMEA Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (8,0  $\mu\text{l}/\text{ml}$ ) verwendet. Es wird eine TUS **21** Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (ca. 8 mg/ml) verwendet. Die Zugabe von TUS **21** erfolgt im Stoffmengenverhältnis von DMEA/TUS **21** (1/1). Neben reinem Triethylamin, wird eine Triethylamin Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> bzw. in  $\text{THF}_{\text{abs}}$  (2-10  $\mu\text{l}/\text{ml}$ ) verwendet. Die Reaktionslösung wird anschließend in der Glovebox gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird via IR gemäß Abschnitt 6.4 kontrolliert. Ist keine Reaktion zu beobachten, wird gegebenenfalls weiterer Initiator zugegeben. Die Menge an zugegebenem TUS **21** wird im Rahmen weiterer Initiatorzugabe nicht erhöht. Das Polymer wird in Methanol gefällt, via Filtration isoliert und im Hochvakuum getrocknet. Die Fällung aus Dichlormethan/Methanol wird anschließend wiederholt. Das Polymer **29L** wird letztlich in Form eines weißen bzw. beigen Feststoffs erhalten.





MAJ0359, MAJ03102, MAJ03136, MAJ03140, MAJ03141

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,82, 1,27 (s, 6H, 15-H, 16-H), 1,14 (b, 1H, 12- $\text{H}_a$ ), 2,01-2,10 (m, 2H, 11-H, 13-H) 2,12-2,41 (m, 7H, 3- $\text{H}_a$ , 7-H, 10-H, 12- $\text{H}_b$ ), 2,49-2,88 (b, 2H, 4-H), 3,85-4,24 (b, 3H, 3- $\text{H}_b$ , 6-H), 5,29 (s, 1H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21,3, 26,4 (15-C, 16-C), 31,5 (10-C), 31,8 (12-C), 36,2 (7-C), 38,1 (14-C), 40,9 (11-C), 45,9 (13-C), 62,8 (6-C), 118,9 (9-C), 144,1 (8-C), 172,4 (5-C) ppm. Signale weiterer Kerne nahe des Polymerrückgrates konnten aufgrund der Signalverbreiterung, welche für Polymere üblich ist, im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum nicht beobachtet werden.

IR (ATR):  $\nu$  = 3290 (CO-NH, VS), 2983-2832 (C-H, VS), 1732 (COOR, VS), 1652 (CO-NH, VS), 1546 (CO-NH, DS), 1451 (C-H, DS), 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = -11,00° (c = 0,1 g/100ml, THF)

An-satz	LöMi (abs.)	Initiator	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	M <sub>n</sub> <sup>[d]</sup> in g/mol	PDI	M <sub>theo</sub> in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 0359	THF	Et <sub>3</sub> N	100	33	n.b. <sup>[d]</sup>	n.b. <sup>[d]</sup>	0,92 ·10 <sup>4</sup>	33,87
MAJ 03102	THF	Et <sub>3</sub> N	100	100	4,33 ·10 <sup>5</sup>	2,44	2,77 ·10 <sup>4</sup>	23,55
MAJ 03136	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA (Et <sub>3</sub> N)	500	70 (50) <sup>[c]</sup>	1,27 ·10 <sup>5</sup>	1,40	1,39 ·10 <sup>4</sup> <sup>[c]</sup>	63,19
MAJ 03140	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	100	100	7,49 ·10 <sup>4</sup>	2,30	2,77 ·10 <sup>4</sup>	47,17
MAJ 03141	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	167	1,28 ·10 <sup>5</sup>	1,50	4,63 ·10 <sup>4</sup>	45,64

[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

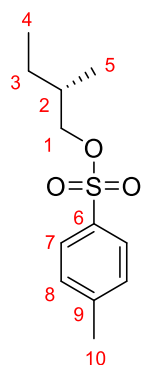
[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Aufgrund schlechter Löslichkeit nach Lagerung bei RT war keine GPC möglich.

[d] Die Bestimmung erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards., was ein Grund für Abweichungen zu M<sub>theo</sub> sein kann.

### 6.8.13. Synthese von 2-S-Methylbutyltosylat **42**

In Anlehnung an Lit.<sup>[308]</sup> wird 2-S-Methylbutanol **37** (14,6 ml; 136 mmol; 1 Äq.) in Pyridin vorgelegt. Anschließend erfolgt die portionsweise Zugabe von Tosylchlorid (30,019 g; 170 mmol; 1,25 Äq.), wobei die Temperatur durch Kühlung im Eisbad zwischen 0-5 °C gehalten wird. Nach vollendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch für 2 h bei 0-5 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit ca. 150 ml Eiswasser versetzt. Die erhaltene Mischung wird dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluss nacheinander mit 100 ml verdünnter HCl (1 mol/l), 100 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Trocknung der organischen Phasen erfolgt durch Zugabe von MgSO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wird anschließend entfernt, wodurch das Produkt **42** (28,682 g; 87,55 %) in Form eines klaren Öls erhalten wird.



MAJ0318, SAK016, JEB0110, JMSt1, CRSt3, MWSt1

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,82 (t, 3H, 4-H,  $^3J_{3,4}$  = 7,4 Hz), 0,87 (d, 3H, 5-H,  $^3J_{2,5}$  = 6,8 Hz), 1,06-1,22 (m, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 1,31-1,46 (m, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 1,62-1,79 (m, 1H, 2-H), 2,44 (s, 3H, 10-H), 3,78-3,92 (m, 2H, 1-H), 7,32-7,37 (m, 2H, 8-H), 7,76-7,81 (m, 2H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11,0 (4-C), 16,0 (5-C), 21,7 (10-C), 25,5 (3-C), 34,4 (2-C), 74,9 (1-C), 127,9 (7-C), 129,8 (8-C), 133,2 (6-C), 144,7 (9-C) ppm.

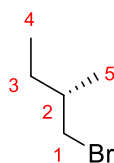
IR (ATR):  $\nu$  = 2965-2878 (C-H, VS), 1598 (C=C, VS), 1463 (C-H, DS), 1357 (R-SO<sub>2</sub>-OR), 1174 (R-SO<sub>2</sub>-OR), 959, 840, 813, 664, 554  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  = 242,0976  $[\text{M}]^+$  (berechnet: 242,0971)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = 4,70° ( $c$  = 1 g/100ml,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 6.8.14. Synthese von 2-S-Methylbutylbromid **43**

2-S-Methylbutyltosylat **42** (28,682 g; 118 mmol; 1 Äq.) wird in Anlehnung an Lit.<sup>[308]</sup> in DMF vorgelegt. Anschließend wird LiBr (19,664 g, 224 mmol, 1,90 Äq.) langsam hinzugefügt wobei eine exotherme Reaktion festzustellen ist. Nach vollendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch für 105 min bei einer Temperatur von 60 °C gerührt. Die Lösung wird abgekühlt und in Eiswasser (ca. 200 ml) gegossen. Im Anschluss ist die Abscheidung eines Öls zu beobachten, welches abgetrennt wird. Die wässrige Phase wird zweimal mit jeweils 75 ml *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (100 ml) und NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Im Anschluss an die Trocknung der organischen Phase mit  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel entfernt. Der dadurch erhaltene Rückstand wird destillativ aufgereinigt, wodurch das Produkt **43** (13,758 g; 76,96 %) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten wird.



MAJ0319, CRSt2, MWSt2

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,91 (t, 3H, 4-H,  $^3J_{3,4}$  = 7,4 Hz), 1,01 (d, 3H, 5-H,  $^3J_{2,5}$  = 6,7 Hz), 1,22-1,34 (m, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 1,43-1,56 (m, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 1,66-1,77 (m, 1H, 2-H), 3,30-3,43 (m, 2H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11,4 (4-C), 18,5 (5-C), 27,7 (3-C), 36,9 (2-C), 41,3 (1-C) ppm.

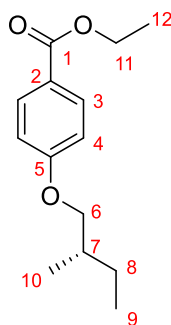
IR (ATR):  $\nu$  = 2962-2875 (C-H, VS), 1458 (C-H, DS), 1379 ( $-\text{CH}_3$ , DS), 1230, 1144, 651 (C-Br, VS),  $616\text{ cm}^{-1}$ .

MS (EI) :  $m/z$  = 150  $[\text{M}]^+$  (berechnet: 150)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) =  $4,40^\circ$  ( $c$  = 1 g/100ml,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 6.8.15. Synthese von 4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzoesäureethylester **40**

In Anlehnung an Lit.<sup>[309]</sup> wird 4-Hydroxbenzoesäureethylester **41** (5,295 g; 32 mmol; 1 Äq.) in 2-Butanon vorgelegt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 2-*S*-Methylbutylbromid **43** (6,232 g; 41 mmol; 1,28 Äq.) bei einer Temperatur von 40 °C. Weiterhin wird Kaliumcarbonat (39,47 g; 286 mmol; 8,94 Äq.), sowie eine Spatelspritze Kaliumiodid hinzugefügt. Die erhaltene Reaktionslösung wird für 4 Tage bei einer Temperatur von 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Wasser versetzt. Anschließend werden organische und wässrige Phase getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das dadurch erhaltene Rohprodukt (9,750 g) wird via Säulenchromatographie unter Elution mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1/1) aufgereinigt. Das Produkt **40** (5,017 g; 66,37 %) wird in Form eines leicht gelben Öls erhalten.



MAJ0322, MAJ0323, MAJ0324, MAJ0325, MAJ0331, JEB011, JEB0113, MWSt3

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,95 (t, 3H, 9-H,  $^3J_{8,9}$  = 7,4 Hz), 1,02 (d, 3H, 10-H,  $^3J_{7,10}$  = 6,8 Hz), 1,20-1,35 (m, 1H, 8- $\text{H}_a$ ), 1,37 (t, 3H, 12-H,  $^3J_{11,12}$  = 7,1 Hz), 1,50-1,65 (m, 1H, 8- $\text{H}_b$ ), 1,79-1,96 (m, 1H, 7-H), 3,74-3,90 (m, 2H, 6-H), 4,34 (q, 2H, 11-H,  $^3J_{11,12}$  = 7,1 Hz), 6,87-6,93 (m, 2H, 4-H) 7,95-8,01 (m, 2H, 3-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11,4 (9-C), 14,5 (12-C), 16,6 (10-C), 26,2 (8-C), 34,8 (7-C), 60,7 (11-C), 73,1 (6-C), 114,2 (4-C), 122,8 (2-C), 131,6 (3-C), 163,2 (5-C), 166,6 (1-C) ppm.

IR (ATR):  $\nu$  = 2961-2876 (C-H, VS), 1710 (COOR, VS), 1605 (C=C, VS), 1511 (C=C, VS), 1464 (C-H, DS), 1366 ( $-\text{CH}_3$ , DS), 1249, 1164, 1099, 769,  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI) :  $m/z$  = 236,1408  $[\text{M}]^+$  (berechnet: 236,1407)

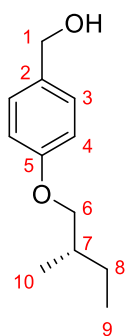
$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = 8,40° (c = 1 g/100ml,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 6.8.16. Synthese von 4-(2-S-Methylbutoxy)-benzylalkohol **39**

Die Synthese von 4-(2-S-Methylbutoxy)-benzylalkohol **39** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[294]</sup> durchgeführt. Hierzu wird 4-Hydroxybenzylalkohol **44** (96,08 g; 774 mmol; 1 Äq.) und Kaliumcarbonat (157,24 g; 1138 mmol; 1,47 Äq.) in 1,55 l Aceton suspendiert. Anschließend werden 2-S-Methylbutyltosylat **42** (225,00 g; 928 mmol; 1,20 Äq.) und 18-Krone-6 (1,031 g; 4 mmol, 0,01 Äq.) hinzugefügt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird für 4 Tage bei einer Temperatur von 75 °C unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene Rückstand mit 2,06 l Wasser versetzt. Das erhaltene Gemisch wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend nacheinander mit NaOH (15 % w/w) und Wasser gewaschen. Nach der Trocknung der organischen Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel entfernt. Hierdurch wird das Rohprodukt (179,82 g) in Form eines rötlichen Öls erhalten. Dieses wird via Säulenchromatographie, unter Elution mit *n*-Hexan/Ethylacetat (2/1), aufgereinigt. Dabei

wird ein Rohprodukt/Kieselgel Verhältnis von 1/18 verwendet. Das Produkt **39** (92,14 g; 61,28 %) wird letztlich in Form eines farblosen Öls erhalten.

Die Synthese von Verbindung **39** wurde außerdem durch Reduktion von 4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzoesäureethylester **40** in Anlehnung an Lit.<sup>[310]</sup> durchgeführt. Hierzu wird Lithiumaluminiumhydrid (8,925 g, 235 mmol, 4,12 Äq.) unter Argon in Diethylether<sub>abs.</sub> (480 ml) suspendiert. Tropfenweise wird eine Lösung von Verbindung **40** (13,453 g, 57 mmol, 1 Äq.) in Diethylether<sub>abs.</sub> (114 ml) hinzugefügt. Die resultierende Reaktionsmischung wird für 41 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird diese auf 0 °C gekühlt und es werden nacheinander 130 ml Wasser, 130 ml KOH-Lösung (3 mol/l) und 178 ml Wasser langsam hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wird die organische Phase via Scheidetrichter abgetrennt und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt **39** (9,776 g, 88,39 %) in Form eines leicht gelben Öls erhalten.



In Anlehnung an Lit<sup>[294]</sup>: SAK017, CRSt4, JMSt2

In Anlehnung an Lit<sup>[310]</sup>: MAJ0332, MAJ0338, MAJ0343, JEB0114, JEB0115, JEB0116, MWSt4

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,95 (t, 3H, 9-H, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 7,5 Hz), 1,02 (d, 3H, 10-H, <sup>3</sup>J<sub>7,10</sub> = 6,8 Hz), 1,23-1,31 (m, 1H, 8-H<sub>a</sub>), 1,54-1,61 (m, 1H, 8-H<sub>b</sub>), 1,82-1,91 (m, 2H, 7-H, OH), 3,71-3,84 (m, 2H, 6-H), 4,59 (s, 2H, 1-H), 6,87-6,90 (m, 2H, 4-H), 7,25-7,28 (m, 2H, 3-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11,4 (9-C), 16,6 (10-C), 26,3 (8-C), 34,8 (7-C), 65,1 (1-C), 73,1 (6-C), 114,7 (4-C), 128,7 (3-C), 133,0 (2-C), 159,1 (5-C) ppm.

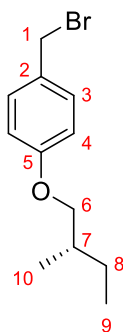
IR (ATR): ν = 3317 (O-H, VS), 2960-2875 (C-H, VS), 1611 (C=C, VS), 1511 (C=C, VS), 1463 (C-H, DS), 1390 (C-H, DS), 1244, 1006, 827 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI) : m/z = 194,1308 [M]<sup>+</sup> (berechnet: 194,1301)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (LöMi) = 8,95° (c = 1 g/100ml, CHCl<sub>3</sub>)

### 6.8.17. Synthese von 4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzylbromid **38**

Die Synthese des 4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzylbromids **38** erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[300]</sup>. Tetrabrommethan (164,488 g; 496 mmol; 1,09 Äq.) und 4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzylalkohol **39** (88,345 g; 455 mmol; 1 Äq.) werden in 196 ml Dichlormethan vorgelegt. Die Mischung wird auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Anschließend wird Triphenylphosphin (131,402 g; 501 mmol; 1,10 Äq.) portionsweise unter Kühlung hinzugefügt. Nach vollendeter Zugabe wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der resultierende Rückstand unter Rühren in *n*-Hexan (392 ml) überführt. Der entstandene Niederschlag wird über Kieselgel abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wird eingengt, und anschließend erneut unter Rühren in *n*-Hexan gegossen. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis kein weiterer Niederschlag erhalten wird. Durch die Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt **38** (81,846 g; 74,4 %) in Form eines farblosen Öls erhalten.



MAJ0344, MAJ0347, MAJ03183, SAK018, JEB0117

<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,95 (t, 3H, 9-H, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 7,5 Hz), 1,02 (d, 3H, 10-H, <sup>3</sup>J<sub>7,10</sub> = 6,8 Hz), 1,24-1,31 (m, 1H, 8-H<sub>a</sub>), 1,53-1,60 (m, 1H, 8-H<sub>b</sub>), 1,83-1,90 (m, 1H, 7-H), 3,72-3,83 (m, 2H, 6-H), 4,51 (s, 2H, 1-H), 6,85-6,88 (m, 2H, 4-H), 7,30-7,32 (m, 2H, 3-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (175 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11,4 (9-C), 16,7 (10-C), 26,2 (8-C), 34,3 (1-C), 34,8 (7-C), 73,1 (6-C), 114,9 (4-C), 129,8 (2-C), 130,5 (3-C), 159,6 (5-C) ppm.

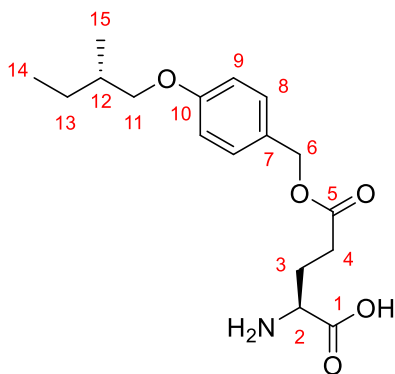
IR (ATR): ν = 3018-2874 (C-H, VS), 1609 (C=C, VS), 1511 (C=C, VS), 1463 (C-H, DS), 1390 (-CH<sub>3</sub>, DS), 1250, 1226, 1201, 830, 654 (C-Br, VS), 596 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI) : m/z = 256,0458 [M]<sup>+</sup> (berechnet: 256,0457)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (LöMi) = 7,90° (c = 1 g/100ml, CHCl<sub>3</sub>)

#### 6.8.18. Synthese von $\gamma$ -(4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzyl)-L-glutamat **45L**

Die Synthese von  $\gamma$ -(4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzyl)-L-glutamat **45L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[215,295]</sup> durchgeführt. Der Glutaminsäure-kupfer(II)-komplex **15L** (7,812 g; 16 mmol; 1 Äq.) wird zusammen mit L-Glutaminsäure **10L** (4,732g; 32 mmol; 2 Äq.) in einer Mischung aus DMF (28,50 ml) und Wasser (4,56 ml) suspendiert. Anschließend erfolgt die Zugabe von *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin (7,98 ml; 62 mmol; 3,88 Äq.). Die resultierende Suspension wird gerührt bis eine homogene ölige Mischung erhalten wird. Anschließend folgt die Zugabe von DMF (22,80 ml) und von 4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzylbromid **38** (17,304 g; 67 mmol; 4,19 Äq.). Die Reaktionsmischung wird für 2 Tage bei einer Temperatur von 40 °C gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von Aceton (ca. 760 ml) und es wird für 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Der erhaltene feine Niederschlag wird abfiltriert. Dieser wird in eine frisch angesetzte Lösung aus Wasser (63 ml), EDTA (9,125 g; 31 mmol; 1,94 Äq.) und NaHCO<sub>3</sub> (5,133 g; 61 mmol; 3,81 Äq.) überführt. Die resultierende Suspension wird für 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der vorliegende Feststoff abfiltriert. Dieser wird mehrfach mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Wasser/Ethanol (2/1) umkristallisiert. Das Produkt **45L** (8,120 g; 39,18 %) wird letztlich in Form eines weißen Feststoffs erhalten.



MAJ0348, MAJ0356, MAJ0382, SAK019

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 300K, DMSO-d<sub>6</sub>+DCl):  $\delta$  = 0,86 (t, 3H, 14-H, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 7,5 Hz), 0,92 ppm (d, 3H, 15-H, <sup>3</sup>J<sub>12,15</sub> = 6,8 Hz), 1,12-1,25 (m, 1H, 13-H<sub>a</sub>), 1,41-1,53 (m, 1H, 13-H<sub>b</sub>), 1,69-1,82 (m, 1H, 12-H), 1,98-2,13 (m, 2H, 3-H), 2,42-2,64 (m, 2H, 4-H), 3,68-3,82 (m, 2H, 11-H), 3,90 (t, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6,5 Hz), 4,98 (s, 2H, 6-H), 6,89 (d, 2H, 9-H, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 8,5 Hz), 7,26 (d, 2H, 8-H, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 8,5 Hz) ppm.



$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, 300K, DMSO- $d_6$ +DCl):  $\delta$  = 11,3 (14-C), 16,5 (15-C), 25,2 (3-C), 25,7 (13-C), 29,5 (4-C), 34,2 (12-C), 51,1 (2-C), 65,8 (6-C), 72,4 (11-C), 114,6 (9-C), 128,0 (7-C), 130,2 (8-C), 159,0 (10-C), 170,4 (1-C), 171,8 (5-C) ppm.

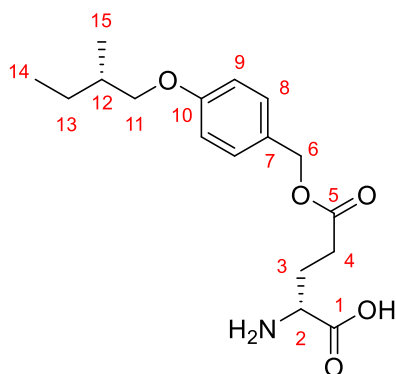
IR (ATR):  $\nu$  = 3036-2874 (C-H, VS), 1732 (COOR, VS), 1559 ( $-\text{NH}_2$ , DS), 1512 (C=C, VS), 1363 ( $-\text{CH}_3$ , DS), 1146, 812, 545  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI) :  $m/z$  = 323,1719  $[\text{M}]^+$  (berechnet: 323,1727)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = 13,21° ( $c$  = 0,151 g/100ml, MeOH)

#### 6.8.19. Synthese von $\gamma$ -(4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzyl)-D-glutamat **45D**

Die Synthese von  $\gamma$ -(4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzyl)-D-glutamat **45D** erfolgte analog zur Synthese von  $\gamma$ -(4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzyl)-L-glutamat **45L** welche in Abschnitt 6.8.18 beschrieben ist. Das Produkt **45D** (42,05 %) wird in Form eines weißen Feststoffs erhalten.



SAK0110

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, 300K, DMSO- $d_6$ +DCl):  $\delta$  = 0,87 (t, 3H, 14-H,  $^3J_{13,14}$  = 7,5 Hz), 0,93 ppm (d, 3H, 15-H,  $^3J_{12,15}$  = 6,7 Hz), 1,12-1,25 (m, 1H, 13- $\text{H}_a$ ), 1,41-1,54 (m, 1H, 13- $\text{H}_b$ ), 1,70-1,82 (m, 1H, 12-H), 1,98-2,14 (m, 2H, 3-H), 2,42-2,64 (m, 2H, 4-H), 3,69-3,82 (m, 2H, 11-H), 3,90 (t, 1H, 2-H,  $^3J_{2,3}$  = 6,5 Hz), 4,99 (s, 2H, 6-H), 6,89 (d, 2H, 9-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,4 Hz), 7,26 (d, 2H, 8-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,4 Hz) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, 300K, DMSO- $d_6$ +DCl):  $\delta$  = 11,3 (14-C), 16,4 (15-C), 25,2 (3-C), 25,7 (13-C), 29,5 (4-C), 34,2 (12-C), 51,1 (2-C), 65,8 (6-C), 72,4 (11-C), 114,6 (9-C), 127,9 (7-C), 130,2 (8-C), 158,9 (10-C), 170,4 (1-C), 171,8 (5-C) ppm.

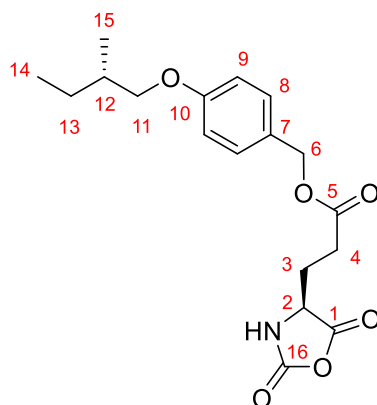
IR (ATR):  $\nu$  = 3057-2876 (C-H, VS), 1721 (COOR, VS), 1580 ( $-\text{NH}_2$ , DS), 1513 (C=C, VS), 1352 ( $-\text{CH}_3$ , DS), 1170, 825, 536  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI) :  $m/z$  = 323,1722  $[\text{M}]^+$  (berechnet: 323,1727)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = 4,62° ( $c$  = 0,151 g/100ml, MeOH)

#### 6.8.20. Synthese von $\gamma$ -(4-(2-S-Methylbutoxy)-benzyl)-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid **46L**

Die Synthese von Verbindung **46L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[234,301]</sup> durchgeführt. Das  $\gamma$ -(4-(2-S-Methylbutoxy)-benzyl)-L-glutamat **45L** (1,9978 g; 6,2 mmol; 1 Äq.) wird zusammen mit  $\alpha$ -Pinen (4,2342 g; 30,1 mmol; 4,85 Äq.) unter Argon in THF<sub>abs.</sub> (8 ml) suspendiert. Anschließend werden 4 ml (7,6 mmol; 1,23 Äq.) einer Phosgen-Maßlösung (20 % in Toluol) hinzugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird für 1,5 h bei einer Temperatur von 40 °C gerührt. Dabei wird die zunächst vorliegende Suspension zu einer klaren Lösung. Diese wird im Anschluss via Spritze über einen Spritzenfilter (0,45  $\mu$ m PTFE) in einen leeren Schlenkkolben überführt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird zweimal mit jeweils 15 ml *n*-Hexan<sub>abs.</sub> gewaschen. Das *n*-Hexan<sub>abs.</sub> wird dabei unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff abdekantiert. Anschließend wird der Rückstand im HV getrocknet und in die Glovebox überführt. Dort wird dieser durch inerte Säulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt **46L** (1,701 g; 78,81 %) wird in Form eines klaren Öls erhalten.



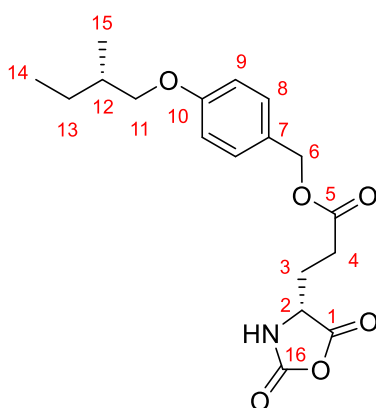
MAJ0353, MAJ0361, MAJ0362, MAJ03104, MAJ03142, MAJ03144, MAJ03145, MAJ03147, MAJ03148, MAJ03151, MAJ03153, MAJ03165

<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, 300K, THF-d<sub>8</sub>):  $\delta$  = 0,94 (t, 3H, 14-H, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 7,5 Hz), 1,00 ppm (d, 3H, 15-H, <sup>3</sup>J<sub>12,15</sub> = 6,8 Hz), 1,23-1,30 (m, 1H, 13-H<sub>a</sub>), 1,54-1,61 (m, 1H, 13-H<sub>b</sub>), 1,79-1,86 (m, 1H, 12-H), 1,95-2,16 (m, 2H, 3-H), 2,44-2,50 (m, 2H, 4-H), 3,72-3,83 (m, 2H, 11-H), 4,37 (t, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6,5 Hz), 5,02 (s, 2H, 6-H), 6,85-6,87 (m, 2H, 9-H), 7,24-7,26 (d, 2H, 8-H), 7,91 (s, 1H, N-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (175 MHz, 300K, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 11,6 (14-C), 16,8 (15-C), 27,0 (13-C), 28,0 (3-C), 30,0 (4-C), 35,8 (12-C), 57,3 (2-C), 66,8 (6-C), 73,4 (11-C), 115,1 (9-C), 129,1 (7-C), 130,8 (8-C), 152,6 (16-C), 160,5 (10-C), 171,4 (1-C), 172,3 (5-C) ppm.

#### 6.8.21. Synthese von $\gamma$ -(4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzyl)-D-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid **46D**

Die Synthese von  $\gamma$ -(4-(2-*S*-Methylbutoxy)-benzyl)-D-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid **46D** erfolgte analog zur Synthese von Verbindung **46L**, welche in Abschnitt 6.8.20 beschrieben ist. Das Produkt **46D** (76,49 %) wird in Form eines klaren Öls erhalten.



MAJ03155, MAJ03170, MAJ03175

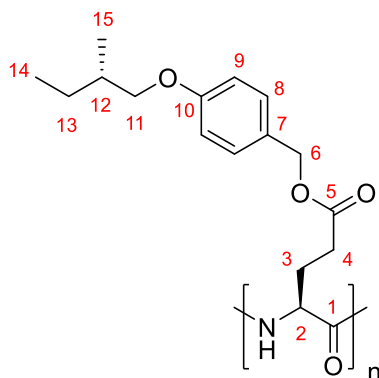
$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, 300K, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 0,94 (t, 3H, 14-H,  $^3J_{13,14}$  = 7,5 Hz), 1,00 ppm (d, 3H, 15-H,  $^3J_{12,15}$  = 6,8 Hz), 1,23-1,31 (m, 1H, 13- $H_a$ ), 1,54-1,61 (m, 1H, 13- $H_b$ ), 1,79-1,86 (m, 1H, 12-H), 1,94-2,17 (m, 2H, 3-H), 2,44-2,50 (m, 2H, 4-H), 3,72-3,83 (m, 2H, 11-H), 4,35-4,38 (m, 1H, 2-H), 5,02 (s, 2H, 6-H), 6,84-6,87 (m, 2H, 9-H), 7,23-7,26 (d, 2H, 8-H), 7,90 (s, 1H, N-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, 300K, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 11,6 (14-C), 16,8 (15-C), 27,0 (13-C), 28,0 (3-C), 29,9 (4-C), 35,8 (12-C), 57,3 (2-C), 66,8 (6-C), 73,4 (11-C), 115,1 (9-C), 129,1 (7-C), 130,8 (8-C), 152,6 (16-C), 160,4 (10-C), 171,4 (1-C), 172,3 (5-C) ppm.

#### 6.8.22. Synthese von Poly- $\gamma$ -(4-(2-*S*-methylbutoxy)-benzyl)-L-glutamat **33L**

Die Synthese von PSMBOLG **33L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[269]</sup> durchgeführt. Die Polymerisation erfolgt innerhalb einer Glovebox. Das NCA **46L** wird in THF<sub>abs.</sub> bzw. in Dichlormethan<sub>abs.</sub> gelöst (0,025-0,1 g/ml). Unter Rühren folgt die Zugabe eines entsprechenden Initiators. Hierfür werden die im Folgenden aufgeführten Stammlösungen,

entsprechend des gewünschten M/I-Verhältnisses, zugegeben. Es wird eine DMEA Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (8,0 µl/ml) verwendet. Es wird eine TUS **21** Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (ca. 8 mg/ml) verwendet. Die Zugabe von TUS **21** erfolgt im Stoffmengenverhältnis von DMEA/TUS **21** (1/1). Es wird eine Triethylamin Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (10 µl/ml) verwendet. Es wird die Ni(COD)(tmeda) **47** Stammlösung verwendet, deren Herstellung in Abschnitt 6.8.24 beschrieben ist. Die Reaktionslösung wird anschließend in der Glovebox gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird via IR gemäß Abschnitt 6.4 kontrolliert. Ist keine Reaktion zu beobachten, wird gegebenenfalls weiterer Initiator zugegeben. Die Menge an zugegebenem TUS **21** wird im Rahmen weiterer Initiatorzugabe nicht erhöht. Das Polymer wird in *n*-Hexan gefällt, via Filtration isoliert und im Hochvakuum getrocknet. Die Fällung aus Dichlormethan/*n*-Hexan wird anschließend wiederholt. Das Polymer **33L** wird letztlich in Form eines weißen gummiartigen Feststoffs erhalten.



MAJ03143, MAJ03146, MAJ03149, MAJ03150, MAJ03152, MAJ03154, MAJ03166, MAJ03167, MAJ03168, MAJ03169

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,90 (t, 3H, 14-H, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 7,5 Hz), 0,95 ppm (d, 3H, 15-H, <sup>3</sup>J<sub>12,15</sub> = 6,7 Hz), 1,15-1,24 (m, 1H, 13-H<sub>a</sub>), 1,47-1,55 (m, 1H, 13-H<sub>b</sub>), 1,73-1,82 (m, 1H, 12-H), 1,94-2,20 (b, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2,20-2,46 (b, 2H, 3-H<sub>b</sub>, 4-H<sub>a</sub>), 2,53-2,78 (b, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 3,56-3,76 (m, 2H, 11-H), 3,88-4,07 (b, 1H, 2-H), 4,76-5,11 (m, 2H, 6-H), 6,75 (d, 2H, 9-H, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 8,2 Hz), 7,15 (d, 2H, 8-H, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 8,2 Hz) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11,4 (14-C), 16,6 (15-C), 26,2 (13-C), 34,8 (12-C), 66,1 (6-C), 72,9 (11-C), 114,5 (9-C), 128,2 (7-C), 130,1 (8-C), 159,3 (10-C), 172,3 (5-C) ppm. Signale weiterer Kerne nahe des Polymerrückgrates konnten aufgrund der Signalverbreiterung, welche für Polymere üblich ist, im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht beobachtet werden.

IR (ATR):  $\nu = 3289$  (CO–NH, VS), 2960-2875 (C–H, VS), 1729 (COOR, VS), 1652 (CO–NH, VS), 1546 (CO–NH, DS), 1512 (C=C, VS), 1451 (C–H, DS), 1244, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = 37,50° (c = 0,1 g/100ml, THF)

An-satz	LöMi (abs.)	Initiator	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	M <sub>n</sub> <sup>[c]</sup> in g/mol	PDI	M <sub>theo</sub> in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 03143	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	100	100	-	-	-	-
MAJ 03146	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	100	100	-	-	-	-
MAJ 03149	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	170	-	-	-	-
MAJ 03150	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	250	85	1,02 ·10 <sup>5</sup>	1,22	0,38 ·10 <sup>5</sup>	31,51
MAJ 03152	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	500	0,97 ·10 <sup>5</sup>	1,32	1,53 ·10 <sup>5</sup>	66,64
MAJ 03154	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	167	1,64 ·10 <sup>5</sup>	1,18	0,76 ·10 <sup>5</sup>	71,84
MAJ 03166	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	83	1,54 ·10 <sup>5</sup>	1,77	0,31 ·10 <sup>5</sup>	84,99
MAJ 03167	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	100	20	-	-	-	-
MAJ 03168	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	200	200	-	-	-	-
MAJ 03169	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	500	-	-	-	-

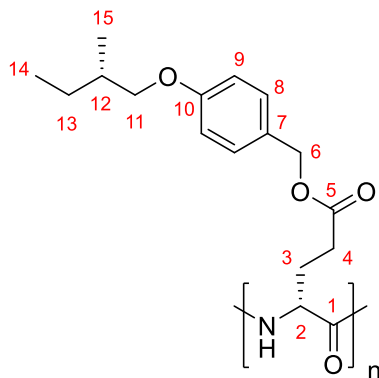
[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Die Bestimmung erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards., was ein Grund für Abweichungen zu M<sub>theo</sub> sein kann.

### 6.8.23. Synthese von Poly- $\gamma$ -(4-(2-*S*-methylbutoxy)-benzyl)-D-glutamat **33D**

Die Synthese des PSMBODGs **33D** erfolgte analog zur Synthese des PSMBODGs **33L**, die in Abschnitt 6.8.22 beschrieben wird. Das Produkt **33D** wird in Form eines weißen gummiartigen Feststoffs erhalten.



MAJ03156, MAJ03157, MAJ03158, MAJ03159, MAJ03160, MAJ03161, MAJ03171, MAJ03172, MAJ03173, MAJ03174, MAJ03176, MAJ03177, MAJ03178, MAJ03181

$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = ,89 (t, 3H, 14-H,  $^3J_{13,14}$  = 7,5 Hz), 0,95 ppm (d, 3H, 15-H,  $^3J_{12,15}$  = 6,7 Hz), 1,15-1,24 (m, 1H, 13- $\text{H}_a$ ), 1,47-1,55 (m, 1H, 13- $\text{H}_b$ ), 1,75-1,81 (m, 1H, 12-H), 1,99-2,20 (b, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2,24-2,43 (b, 2H, 3- $\text{H}_b$ , 4- $\text{H}_a$ ), 2,56-2,72 (b, 1H, 4- $\text{H}_b$ ), 3,57-3,75 (m, 2H, 11-H), 3,88-4,07 (b, 1H, 2-H), 4,79-5,09 (m, 2H, 6-H), 6,75 (d, 2H, 9-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,3 Hz), 7,15 (d, 2H, 8-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,3 Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (175 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11,4 (14-C), 16,6 (15-C), 26,2 (13-C), 34,8 (12-C), 66,1 (6-C), 72,9 (11-C), 114,5 (9-C), 128,1 (7-C), 130,1 (8-C), 159,3 (10-C), 172,3 (5-C) ppm. Signale weiterer Kerne nahe des Polymerrückgrates konnten aufgrund der Signalverbreiterung, welche für Polymere üblich ist, im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum nicht beobachtet werden.

IR (ATR):  $\nu$  = 3286 (CO-NH, VS), 2960-2875 (C-H, VS), 1729 (COOR, VS), 1652 (CO-NH, VS), 1547 (CO-NH, DS), 1513 (C=C, VS), 1463 (C-H, DS), 1244, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = -13,50° (c = 0,1 g/100ml, THF)

An-satz	LöMi (abs.)	Initiator	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	M <sub>n</sub> <sup>[c]</sup> in g/mol	PDI	M <sub>theo</sub> in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 03156	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	125	-	-	-	-
MAJ 03157	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	1000	219	-	-	-	-
MAJ 03158	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	123	-	-	-	-
MAJ 03159	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA + TUS	500	97	-	-	-	-
MAJ 03160	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	500	24	-	-	-	-
MAJ 03161	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	500	23	-	-	-	-
MAJ 03171	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	-	-	-	-
MAJ 03172	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	100	50	1,17 ·10 <sup>5</sup>	1,24	0,31 ·10 <sup>5</sup>	88,29
MAJ 03173	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	71	-	-	-	-
MAJ 03174	THF	DMEA	500	71	-	-	-	-
MAJ 03176	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	3,32 ·10 <sup>5</sup>	1,34	1,53 ·10 <sup>5</sup>	59,25
MAJ 03177	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	2,93 ·10 <sup>5</sup>	1,28	1,53 ·10 <sup>5</sup>	83,02
MAJ 03178	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	83	1,23 ·10 <sup>5</sup>	1,23	0,31 ·10 <sup>5</sup>	73,86
MAJ 03181	THF	Ni(cod) (tmeda)	163	163	-	-	-	-

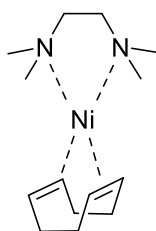
[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Die Bestimmung erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards., was ein Grund für Abweichungen zu M<sub>theo</sub> sein kann.

#### 6.8.24. Synthese des Ni(COD)(tmeda)-Komplexes **47**

Die Synthese des Ni(COD)(tmeda)-Komplexes **47** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[304]</sup> durchgeführt. Die Synthese erfolgt innerhalb einer Glovebox. Hierzu wird Ni(COD)<sub>2</sub> (20,5 mg; 0,07 mmol; 1,00 Äq.) innerhalb der Glovebox in THF<sub>abs.</sub> (1 ml) vorgelegt. Anschließend erfolgt die Zugabe von destilliertem und über Molsieb gelagertem *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (11,2 µl; 0,07 mmol; 1,00 Äq.). Die resultierende gelbe Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt zur Initiation in der Polymerisation eingesetzt.



MAJ03179, MAJ03180

#### 6.8.25. Synthese von *S*-Perillylbromid

Die Synthese und Charakterisierung von *S*-Perillylbromid kann der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikation, auf die in Abschnitt 4.1.3 eingegangen wird, entnommen werden.

MAJ0334, MAJ0349, MAJ0372, MAJ03113, MAJ03134, MAJ03162

#### 6.8.26. Synthese von $\gamma$ -*S*-Perillyl-L-glutamat

Die Synthese und Charakterisierung von  $\gamma$ -*S*-Perillyl-L-glutamat kann der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikation, auf die in Abschnitt 4.1.3 eingegangen wird, entnommen werden.

MAJ0341, MAJ0350, MAJ03115



---

#### 6.8.27. Synthese von $\gamma$ -S-Perillyl-D-glutamat

Die Synthese und Charakterisierung von  $\gamma$ -S-Perillyl-D-glutamat kann der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikation, auf die in Abschnitt 4.1.3 eingegangen wird, entnommen werden.

MAJ0373

#### 6.8.28. Synthese von $\gamma$ -S-Perillyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid

Die Synthese und Charakterisierung von  $\gamma$ -S-Perillyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid kann der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikation, auf die in Abschnitt 4.1.3 eingegangen wird, entnommen werden.

MAJ0352, MAJ0354, MAJ0366, MAJ0367, MAJ0368, MAJ0371, MAJ0386, MAJ03118

#### 6.8.29. Synthese von $\gamma$ -S-Perillyl-D-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid

Die Synthese und Charakterisierung von  $\gamma$ -S-Perillyl-D-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid kann der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikation, auf die in Abschnitt 4.1.3 eingegangen wird, entnommen werden.

MAJ0389, MAJ03131

#### 6.8.30. Synthese von Poly- $\gamma$ -S-perillyl-L-glutamat **34L**

Die Synthese und Charakterisierung von Poly- $\gamma$ -S-perillyl-L-glutamat **34L** kann der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikation, auf die in Abschnitt 4.1.3 eingegangen wird, entnommen werden.

MAJ0355, MAJ0358, MAJ0369, MAJ0370, MAJ0387, MAJ0388, MAJ0390, MAJ0391, MAJ03106, MAJ03107, MAJ03119, MAJ03125, MAJ03130, MAJ03132

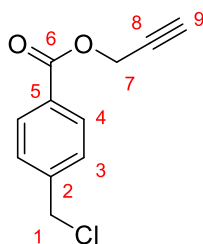
### 6.8.31. Synthese von Poly- $\gamma$ -Sperillyl-D-glutamat **34D**

Die Synthese und Charakterisierung von Poly- $\gamma$ -S-perillyl-D-glutamat **34D** kann der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Publikation, auf die in Abschnitt 4.1.3 eingegangen wird, entnommen werden.

MAJ0392, MAJ0393, MAJ03103, MAJ03105, MAJ03110, MAJ03111, MAJ03112, MAJ03114, MAJ03117, MAJ03120, MAJ03133

### 6.8.32. Synthese von 4-Chlormethylbenzoesäurepropargylester **51**

Die Synthese des 4-Chlormethylbenzoesäurepropargylesters **51** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[295]</sup> durchgeführt. Propargylalkohol **49** (8,85 ml; 153,4 mmol; 1,64 Äq.) wird zusammen mit Triethylamin (26,55 ml; 191,3 mmol; 2,04 Äq.) in 90 ml THF vorgelegt. Bei einer Temperatur von 0 °C wird eine Lösung aus 4-Chlormethylbenzoesäurechlorid **50** (17,70 g; 93,6 mmol; 1 Äq.) in 90 ml THF zugetropft. Die resultierende Reaktionslösung wird anschließend für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der vorliegende Niederschlag wird abfiltriert und verworfen. Das Lösungsmittel des Filtrates wird entfernt. Der resultierende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Anschließend wird die organische Phase nacheinander jeweils dreimal mit je 450 ml Salzsäure (1 mol/l), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach der Trocknung der organischen Phase mittels NaSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **51** (17,55 g; 89,90 %) wird in Form eines leicht gelben Feststoffs erhalten.



SDRSt4, LSSSt1, LZSt2, KBSt2

<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2,52 (t, 1H, 9-H, <sup>4</sup>J<sub>7,9</sub> = 2,2 Hz), 4,61 (s, 2H, 1-H), 4,92 (d, 2H, 7-H, <sup>4</sup>J<sub>7,9</sub> = 2,2 Hz), 7,47 (d, 2H, 3-H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8,0 Hz), 8,06 (d, 2H, 4-H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8,0 Hz) ppm. Die <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit denen in Lit.<sup>[295]</sup> überein.

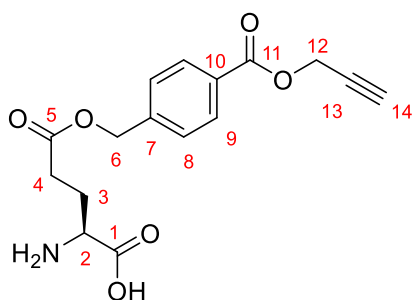
<sup>13</sup>C-NMR (175 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 45,4 (1-C), 52,7 (7-C), 75,2 (9-C), 77,7 (8-C), 128,7 (3-C), 129,5 (5-C), 130,4 (4-C), 142,8 (2-C), 165,4 (6-C) ppm.

IR (ATR):  $\nu$  = 3253 (C≡C-H, VS), 2972-2941 (C-H, VS), 2131 (C≡C, VS), 1709 (COOR, VS), 1614 (C=C, VS), 1369 (C-H, DS) 1265, 1104, 705 (C-Cl, VS)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI) :  $m/z$  = 208,0287  $[\text{M}]^+$  (berechnet: 208,0286)

### 6.8.33. Synthese von $\gamma$ -(4-Propargyloxycarbonyl)-benzyl-L-glutamat **48L**

Die Synthese des  $\gamma$ -(4-Propargyloxycarbonyl)-benzyl-L-glutamats **48L** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[295]</sup>. Der Glutaminsäure-kupfer(II)-komplex **15L** (11,02 g; 22,5 mmol; 1 Äq.) wird zusammen mit L-Glutaminsäure **10L** (6,61 g; 44,9 mmol; 2 Äq.) in einer Mischung aus DMF (45 ml) und Wasser (7,5 ml) suspendiert. Anschließend erfolgt die Zugabe von *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin (11,57 ml; 92,4 mmol; 4,11 Äq.). Die resultierende Suspension wird gerührt bis eine homogene ölige Mischung erhalten wird. Anschließend folgt die Zugabe von DMF (33 ml) und von 4-Chlormethylbenzoesäurepropargylester **51** (17,55 g; 84,2 mmol; 3,7 Äq.). Die Reaktionsmischung wird für 2 Tage bei einer Temperatur von 40°C gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von Aceton (1100 ml) und es wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der erhaltene feine Niederschlag wird abfiltriert. Dieser wird in eine frisch angesetzte Lösung aus Wasser (170 ml), EDTA (19,9 g; 68 mmol; 3,02 Äq.) und  $\text{NaHCO}_3$  (11,6 g; 138 mmol; 6,13 Äq.) überführt. Die resultierende Suspension wird für 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der vorliegende Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt **48L** (14,80 g; 54,90 %) wird in Form eines weißen Feststoffs erhalten.



LSSt3, LZSt3, KBSt3

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta$  = 2,03-2,19 (m, 2H, 3-H), 2,48-2,63 (m, 2H, 4-H), 2,82 ( $\text{t}^*$ , 1H, 14-H), 3,96-4,03 (t, 1H, 2-H,  $^3J_{2,3}$  = 6,8 Hz), 4,70 (d, 2H, 12-H,  $^4J_{12,14}$  = 1,9 Hz), 4,97 (s, 2H, 6-H), 7,20 (d, 2H, 8-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,0 Hz), 7,68 (d, 2H, 9-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,0 Hz) ppm.  $\text{t}^*$  - Die Triplet-Finstruktur lässt sich aufgrund der Signalbreite lediglich erahnen.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta$  = 24,7 (3-C), 29,5 (4-C), 51,8 (2-C), 52,9 (12-C), 66,1 (6-C), 76,2 (14-C), 77,72 (13-C), 127,6 (8-C), 128,3 (10-C), 129,7 (9-C), 141,3 (7-C), 166,9 (11-C), 171,1 (1-C), 173,6 (5-C) ppm.

IR (ATR):  $\nu$  = 3248 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ , VS), 3155-2943 ( $\text{C}-\text{H}$ , VS), 2130 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ , VS), 1717 ( $\text{COOR}$ , VS), 1581 ( $-\text{NH}_2$ , DS), 1506 ( $\text{C}=\text{C}$ , VS), 1384 ( $\text{C}-\text{H}$ , DS), 1268, 1166, 1099, 749  $\text{cm}^{-1}$ .

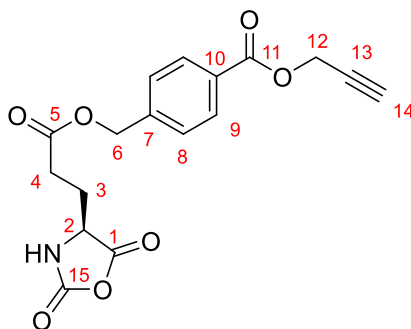
MS (ESI) :  $m/z$  = 320,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (berechnet: 320,11)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = 7,00° ( $c$  = 0,1 g/100ml, MeOH)

#### 6.8.34. Synthese von $\gamma$ -(4-Propargyloxycarbonyl)-benzyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid **52L**

Die Synthese des  $\gamma$ -(4-Propargyloxycarbonyl)-benzyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrids **52L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[301]</sup> durchgeführt. Das  $\gamma$ -(4-Propargyloxycarbonyl)-benzyl-L-glutamat **48L** (2,032 g; 6,4 mmol; 1 Äq.) wird unter Argon in  $\text{THF}_{\text{abs}}$  (20 ml) suspendiert. Anschließend werden 3,96 ml (7,5 mmol; 1,17 Äq.) einer Phosgen-Maßlösung (20 % in Toluol) hinzugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird für 2 h bei einer Temperatur von 40 °C gerührt und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wird die zunächst vorliegende Suspension zu einer klaren Lösung. Diese wird im Anschluss via Spritze über einen Spritzenfilter (0,45  $\mu\text{m}$  PTFE) in ca. 60 ml  $n\text{-Hexan}_{\text{abs}}$  überführt. Das hierdurch erhaltene ölige NCA **52L** wird mit 8 ml  $n\text{-Hexan}_{\text{abs}}$  gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das isolierte NCA **52L** wird anschließend zur Aufreinigung herangezogen. Eine geeignete Aufreinigungsmethode kann bisher nicht angegeben werden. Für eine Diskussion diesbezüglicher Versuche sei auf Abschnitt 4.2.1 verwiesen.

Neben der bereits beschriebenen Variante wurde die Synthese in Anlehnung an Lit.<sup>[295]</sup> unter Verwendung von Triphosgen **18** durchgeführt. Hierbei wird eine entsprechende Menge an Triphosgen **18** anstatt der Phosgen-Maßlösung verwendet. Ein Vorteil dieser Variante wurde jedoch nicht beobachtet.



MAJ0364, MAJ0385, MAJ0396, JR011, JR013, JR018, JR019, LSSt4, LZSt4, KBSt4

$^1\text{H}$ -NMR (700 MHz, 300K, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 2,00-2,20 (m, 2H, 3-H), 2,52-2,60 (m, 2H, 4-H), 2,98 (t, 1H, 14-H,  $^4J_{12,14}$  = 2,4 Hz), 4,39 (t, 1H, 2-H,  $^3J_{2,3}$  = 6,6 Hz), 4,90 (d, 2H, 12-H,  $^4J_{12,14}$  = 2,4 Hz), 5,19 (s, 2H, 6-H), 7,47 (d, 2H, 8-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,4 Hz), 8,01 (d, 2H, 9-H,  $^3J_{8,9}$  = 8,4 Hz), 7,93 (s, 1H, N-H) ppm. Die  $^1\text{H}$ -NMR Daten stimmen mit denen in Lit<sup>[295]</sup> überein.

$^{13}\text{C}$ -NMR (175 MHz, 300K, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 27,9 (3-C), 29,8 (4-C), 52,9 (12-C), 57,3 (2-C), 66,1 (6-C), 76,3 (14-C), 78,7 (13-C), 128,6 (8-C), 130,3 (10-C), 130,5 (9-C), 142,9 (7-C), 152,6 (15-C), 165,5 (11-C), 171,4 (1-C), 172, 3 (5-C) ppm.

#### 6.8.35. Synthese von Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxycarbonyl)-benzyl-L-glutamat **28L**

Die Synthese des Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxycarbonyl)-benzyl-L-glutamats **28L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[304]</sup> durchgeführt. Die Polymerisation wird in der Glovebox durchgeführt. Das NCA **52L** wird in Dichlormethan<sub>abs.</sub> gelöst (0,025-0,2 g/ml). Unter Rühren folgt die Zugabe des Initiators. Hierfür werden die im Folgenden aufgeführten Stammlösungen, entsprechend des gewünschten M/I-Verhältnisses, zugegeben. Es wird eine DMEA Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (8,0  $\mu\text{l}/\text{ml}$ ) verwendet. Es wird eine TUS **21** Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (ca. 3,5 mg/ml) verwendet. Die Zugabe von TUS **21** erfolgt im Stoffmengenverhältnis von DMEA/TUS **21** (1/1). Es wird eine Triethylamin Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (10-100  $\mu\text{l}/\text{ml}$ ) verwendet. Die Reaktionslösung wird anschließend in der Glovebox gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird via IR gemäß Abschnitt 6.4 kontrolliert. Ist keine Reaktion zu beobachten, wird gegebenenfalls weiterer Initiator zugegeben. Die Menge an zugegebenem TUS **21** wird im Rahmen weiterer Initiatorzugabe nicht erhöht. Das Polymer wird in Methanol gefällt, via Filtration isoliert und im Hochvakuum getrocknet. Das Polymer wird letztlich in Form eines weißen gummiartigen Feststoffs erhalten.

MAJ03100, JR013, JR0112, JR0115, JR0116

An-satz	LöMi (abs.)	Initiator	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	M <sub>n</sub> in g/mol	PDI	M <sub>theo</sub> in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 03100	THF	DMEA + TUS	1000	1000	-	-	-	-
JR 013	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	100	100	n.b. [c]	-	-	32,12
JR 0112	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	92	92	-	-	-	-
JR 0115	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	100	100	-	-	-	-
JR 0116	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMEA	500	500	-	-	-	-

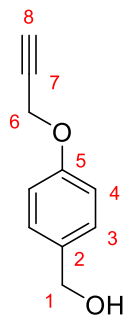
[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Gesamtes Polymer zur Präparation einer flüssigkristallinen Phase verwendet.

### 6.8.36. Synthese von 4-Propargyloxybenzylalkohol **55**

Die Synthese von 4-Propargyloxybenzylalkohol **55** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[294]</sup> durchgeführt. Kaliumcarbonat (11,79 g; 85,3 mmol; 1,47 Äq.) und 4-Hydroxybenzylalkohol **44** (7,20 g; 58,0 mmol; 1 Äq.) werden in 120 ml Aceton suspendiert. Es folgt die Zugabe von 18-Krone-6 (0,80 g; 3,0 mmol; 0,05 Äq.) und 7,5 ml (69,6 mmol; 1,20 Äq.) Propargylbromid-Lösung (80 % w/w in Toluol). Das resultierende Reaktionsgemisch wird für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mit 150 ml Wasser versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit jeweils 150 ml Natronlauge (15 % w/w) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mittels NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **55** (8,49 g; 90,34 %) wird in Form eines gelben Öls erhalten.



FS011<sup>[316]</sup>, LCSSt2, SDRSt2

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, 294K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,78 (s, 1H, OH), 2,52 (t, 1H, 8-H, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 2,3 Hz), 4,61 (s, 2H, 1-H), 4,69 (d, 2H, 6-H, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 2,3 Hz), 6,97 (m, 2H, 4-H), 7,30 (m, 2H, 3-H) ppm. Die <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit denen in Lit<sup>[294]</sup> überein.

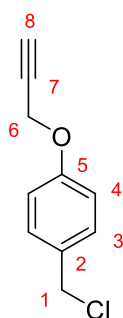
<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, 294K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 56,0 (6-C), 65,0 (1-C), 75,7 (8-C), 78,6 (7-C), 115,1 (4-C), 128,7 (3-C), 134,2 (2-C), 157,2 (5-C) ppm.

IR (ATR):  $\nu$  = 3354 (O-H, VS), 3284 (C $\equiv$ C-H, VS), 2929-2874 (C-H, VS), 2120 (C $\equiv$ C, VS), 1609 (C=C, VS), 1509 (C=C, VS), 1212, 1174, 1022, 811, 642 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI) : m/z = 162,0676 [M]<sup>+</sup> (berechnet: 162,0675)

### 6.8.37. Synthese von 4-Propargyloxybenzylchlorid **56**

Die Synthese des 4-Propargyloxybenzylchlorids **56** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[294]</sup>. 4-Propargyloxybenzylalkohol **55** (43,93 g; 272,9 mmol; 1 Äq.) wird in 150 ml Dichlormethan vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt, bei der Thionylchlorid (41,89 g; 352,0 mmol; 1,29 Äq.) zugetropft wird. Die resultierende Reaktionslösung wird für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird durch die Zugabe von 500 ml Wasser gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mittels MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, wodurch das Produkt **56** (47,67 g; 97,02 %) in Form eines gelben Öls erhalten wird.



FS013<sup>[316]</sup>, LCSSt3, SDRSt3

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, 294K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2,53 (t, 1H, 8-H, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 2,4 Hz), 4,57 (s, 2H, 1-H), 4,70 (d, 2H, 6-H, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 2,4 Hz), 6,95-6,98 (m, 2H, 4-H), 7,32-7,35 (m, 2H, 3-H) ppm. Die <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit denen in Lit<sup>[294]</sup> überein.

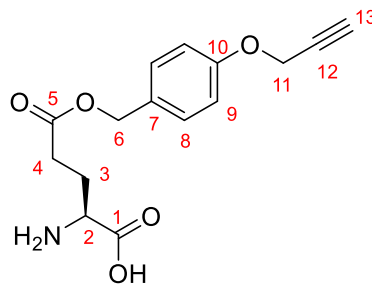
<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, 294K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 46,2 (1-C), 56,0 (6-C), 75,8 (8-C), 78,4 (7-C), 115,2 (4-C), 130,2 (3-C), 130,8 (2-C), 157,7 (5-C) ppm.

IR (ATR):  $\nu = 3261$  (C≡C-H, VS), 3045-2920 (C-H, VS), 2129 (C≡C, VS), 1607 (C=C, VS), 1509 (C=C, VS), 1237, 1011, 678 (C-Cl, VS)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI) :  $m/z = 180,0340$   $[\text{M}]^+$  (berechnet: 180,0336)

#### 6.8.38. Synthese von $\gamma$ -(4-Propargyloxy)-benzyl-L-glutamat **53L**

Die Synthese des  $\gamma$ -(4-Propargyloxy)-benzyl-L-glutamats **53L** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[294]</sup>. Der Glutaminsäure-kupfer(II)-komplex **15L** (10,28 g; 21,0 mmol; 1 Äq.) wird zusammen mit L-Glutaminsäure **10L** (6,22 g; 42,3 mmol; 2,01 Äq.) in eine Mischung aus DMF (38 ml), Wasser (6 ml) und *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidin (11 ml; 87,9 mmol; 4,19 Äq.) gegeben. Die resultierende Suspension wird 2 h bei 40 °C gerührt bis eine homogene ölige Mischung erhalten wird. Anschließend folgt die Zugabe von DMF (30 ml) und von 4-Propargyloxybenzylchlorid **56** (20,31 g; 112,5 mmol; 5,36 Äq.). Die Reaktionsmischung wird für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von Aceton (625 ml) und es wird für 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Der erhaltene feine Niederschlag wird abfiltriert und viermal mit Aceton und dreimal mit Wasser gewaschen. Anschließend wird der Niederschlag in eine frisch angesetzte Lösung aus Wasser (70 ml), EDTA (9,6 g; 32,80 mmol; 1,56 Äq.) und  $\text{NaHCO}_3$  (5,40 g; 64,3 mmol; 3,06 Äq.) überführt und über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wird abfiltriert und aus Wasser/2-Propanol (1/2) umkristallisiert. Das Produkt **53L** (8,90 g; 36,43 %) wird letztlich in Form eines beigen Feststoffs erhalten.



FS014<sup>[316]</sup>, LCSSSt4

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta = 1,98\text{-}2,15$  (m, 2H, 3-H), 2,40-2,54 (m, 2H, 4-H), 2,77 (t\*, 1H, 13-H) 3,95 (t, 1H, 2-H,  $^3J_{2,3} = 6,6$  Hz), 4,59 (d, 1H, 11-H,  $^4J_{11,13} = 1,8$  Hz), 4,91 (s, 1H, 6-H), 6,86 (d, 2H, 9-H,  $^3J_{8,9} = 8,5$  Hz), 7,20 (d, 2H, 8-H,  $^3J_{8,9} = 8,5$  Hz) ppm. t\* - Die Triplett-Feinstruktur lässt sich aufgrund der Signalbreite lediglich erahnen. Die  $^1\text{H-NMR}$  Daten stimmen mit denen in Lit<sup>[294]</sup> überein.



$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, 300K,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$ ):  $\delta$  = 24,7 (3-C), 29,6 (4-C), 51,8 (2-C), 55,9 (11-C), 66,7 (6-C), 76,6 (13-C), 78,5 (12-C), 115,1 (9-C), 128,8 (7-C), 130,2 (8-C), 156,8 (10-C), 171,1 (1-C), 173,9 (5-C) ppm.

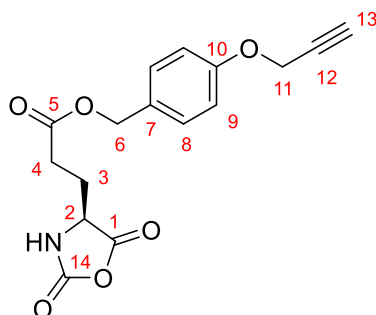
IR (ATR):  $\nu$  = 3296 (C=C-H, VS), 3036-2926 (C-H, VS), 2120 (C=C, VS), 1728 (COOR, VS), 1559 ( $-\text{NH}_2$ , DS), 1512 (C=C, VS), 1149, 1028, 809  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (ESI) :  $m/z$  = 292,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (berechnet: 292,12)

$[\alpha]_D^{20}$  (LöMi) = 13,00° ( $c$  = 0,1 g/100ml, MeOH)

#### 6.8.39. Synthese von $\gamma$ -(4-Propargyloxy)-benzyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid **57L**

Die Synthese von  $\gamma$ -(4-Propargyloxy)-benzyl-L-glutaminsäure-N-carboxyanhydrid **57L** wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[301,303]</sup> durchgeführt. Das  $\gamma$ -(4-Propargyloxy)-benzyl-L-glutamat **53L** (15,1 g; 51,8 mmol; 1 Äq.) wird unter Argon in  $\text{THF}_{\text{abs.}}$  (150 ml) suspendiert. Anschließend werden 31,5 ml (59,9 mmol; 1,16 Äq.) einer Phosgen-Maßlösung (20 % in Toluol) hinzugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird für 70 min bei einer Temperatur von 40 °C gerührt. Dabei wird die zunächst vorliegende Suspension zu einer klaren Lösung. Diese wird im Anschluss via Spritze über einen Spritzenfilter (0,45  $\mu\text{m}$  PTFE) in 500 ml  $n$ -Hexan<sub>abs.</sub> überführt. Das NCA setzt sich hierbei in Form eines Öls ab. Unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff wird das Lösungsmittel abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet und anschließend in die Glovebox überführt. Dort wird dieser durch inerte Säulenchromatographie aufgereinigt. Die Elution erfolgt unter Verwendung einer Mischung aus Ethylacetat<sub>abs.</sub>/ $n$ -Hexan<sub>abs.</sub> (2/1). Es wird ein NCA/Kieselgel-Verhältnis von 1/10 verwendet. Das Produkt **57L** (9,34 g; 56,76 %) wird in Form eines weißen, leicht gelben Feststoffs erhalten.



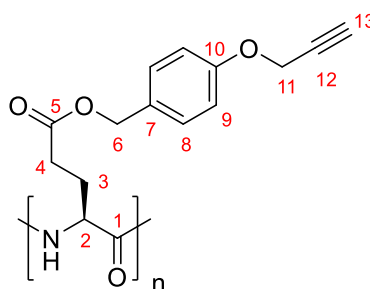
MAJ0375, MAJ0397, MAJ03108, MAJ03138, FS018<sup>[316]</sup>, JR012, JR014, JR015, JR016, JR017

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, 300K,  $\text{THF-d}_8$ ):  $\delta$  = 1,95-2,17 (m, 2H, 3-H), 2,44-2,51 (m, 2H, 4-H), 2,95 (t, 1H, 13-H,  $^4J_{11,13}$  = 2,4 Hz), 4,36-4,39 (m, 1H, 2-H), 4,70 (d, 2H, 11-H,  $^4J_{11,13}$  = 2,4 Hz), 5,03 (s, 2H, 6-H), 6,92-6,95 (m, 2H, 9-H), 7,26-7,29 (m, 2H, 8-H), 7,91 (s, 1H, N-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, 300K,  $\text{THF-d}_8$ ):  $\delta$  = 28,0 (3-C), 29,9 (4-C), 56,3 (11-C), 57,3 (2-C), 66,6 (6-C), 76,7 (13-C), 79,6 (12-C), 115,5 (9-C), 130,0 (7-C), 130,7 (8-C), 152,6 (14-C), 158,9 (10-C), 171,4 (1-C), 172,3 (5-C) ppm.

#### 6.8.40. Synthese von Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxy)-benzyl-L-glutamat **27L**

Die Synthese des Poly- $\gamma$ -(4-propargyloxy)-benzyl-L-glutamats **27L** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[269]</sup>. Die Polymerisation wird in der Glovebox durchgeführt. Das NCA **57L** wird in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (0,1 g/ml) oder THF<sub>abs.</sub> (0,1 g/ml) gelöst. Unter Rühren folgt die Zugabe des Initiators. Hierfür werden die im Folgenden aufgeführten Stammlösungen, entsprechend des gewünschten M/I-Verhältnisses, zugegeben. Es wird eine DMEA Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (1,6-8,0  $\mu\text{l/ml}$ ) verwendet. Es wird eine TUS **21** Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (ca. 4-10 mg/ml) verwendet. Die Zugabe von TUS **21** erfolgt im Stoffmengenverhältnis von DMEA/TUS **21** (1/1). Es wird eine Triethylamin Stammlösung in Dichlormethan<sub>abs.</sub> (10-100  $\mu\text{l/ml}$ ) verwendet. Die Reaktionslösung wird anschließend in der Glovebox gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird via IR gemäß Abschnitt 6.4 kontrolliert. Ist keine Reaktion zu beobachten wird, gegebenenfalls weiterer Initiator zugegeben. Die Menge an zugegebenem TUS **21** wird im Rahmen weiterer Initiatorzugabe nicht erhöht. Das Polymer wird in *n*-Hexan gefällt, via Filtration isoliert und im Hochvakuum getrocknet. Die Fällung aus Dichlormethan/*n*-Hexan wird anschließend wiederholt. Das Polymer **27L** wird letztlich in Form eines weißen gummiartigen Feststoffs erhalten.



MAJ0399, MAJ03101, MAJ03109, MAJ03122, MAJ03139, MAJ03163, MAJ03182, JR014, JR0111, JR0113, JR0114

$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,91\text{-}2,78$  (b, 4H, 3-H, 4-H), 2,49 (s, 1H, 13-H), 3,77-4,14 (b, 1H, 2-H), 4,58 (s, 2H, 11-H), 4,82-5,12 (b, 2H, 6-H), 6,82-6,90 (b, 2H, 9-H), 7,16-7,24 (b, 2H, 8-H) ppm. Die  $^1\text{H-NMR}$  Daten stimmen mit denen in Lit<sup>[294]</sup> überein.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55,8$  (11-C), 65,9 (6-C), 75,9 (13-C), 78,6 (12-C), 115,0 (9-C), 129,3 (7-C), 130,1 (8-C), 157,5 (10-C), 172,4 (5-C) ppm. Signale weiterer Kerne nahe des Polymerrückgrates konnten aufgrund der Signalverbreiterung, welche für Polymere üblich ist, im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum nicht beobachtet werden.

IR (ATR):  $\nu = 3282$  (CO-NH, C $\equiv$ C-H, VS), 3049-2938 (C-H, VS), 1723 (COOR, VS), 1651 (CO-NH, VS) 1545 (CO-NH, DS), 1511 (C=C, VS), 1159, 1023, 821, 604  $\text{cm}^{-1}$ .

An-satz	LöMi (abs.)	Initiator	M/I <sup>[a]</sup>	M/I <sup>[b]</sup>	$M_n$ <sup>[d]</sup> in g/mol	PDI	$M_{\text{theo}}$ in g/mol	Ausbeute in %
MAJ 0399	THF	DMEA + TUS	1000	1000	-	-	-	-
MAJ 03101	THF	DMEA + TUS	1000	1000	4,03 $\cdot 10^5$	2,22	3,01 $\cdot 10^5$	76,63
MAJ 03109	THF	DMEA + TUS	1000	1000	5,21 $\cdot 10^5$	1,70	3,01 $\cdot 10^5$	36,73
MAJ 03122	THF	DMEA + TUS	500	500	n.b. <sup>[c]</sup>	n.b. <sup>[c]</sup>	1,51 $\cdot 10^5$	65,85
MAJ 03139	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	DMEA + TUS	500	167	1,50 $\cdot 10^5$	1,29	0,50 $\cdot 10^5$	56,73
MAJ 03163	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	DMEA	500	500	2,36 $\cdot 10^5$	1,25	1,51 $\cdot 10^5$	87,38
MAJ 03182	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	DMEA	500	500	1,89 $\cdot 10^5$	1,55	1,51 $\cdot 10^5$	68,94
JR 014	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	100	50	-	-	-	-
JR 0111	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	100	100	-	-	-	-
JR 0113	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	100	100	1,94 $\cdot 10^5$	3,80	0,30 $\cdot 10^5$	84,00
JR 0114	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	DMEA	450	450	4,27 $\cdot 10^5$	1,27	1,36 $\cdot 10^5$	56,60

[a] Verhältnis von M/I der ursprünglichen Initiation.

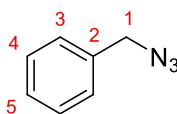
[b] Letztendlich resultierendes Verhältnis von M/I. Eine Abweichung relativ zu M/I<sup>[a]</sup> ist nur im Falle mehrfacher Initiation gegeben.

[c] Aufgrund schlechter Löslichkeit nach Lagerung bei RT war keine GPC möglich.

[d] Die Bestimmung erfolgte mittels GPC relativ zu Polystyrolstandards., was ein Grund für Abweichungen zu  $M_{\text{theo}}$  sein kann.

#### 6.8.41. Synthese von Benzylazid **58**

Die Synthese des Benzylazids **58** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[318,319]</sup>. Es werden 2,57 g (15,0 mmol, 1 Äq.) Benzylbromid und 1,47 g (22,6 mmol, 1,51 Äq.) Natriumazid in 60 ml DMSO gelöst. Die resultierende Reaktionslösung wird über Nacht bei 80 °C gerührt. Anschließend werden 30 ml Wasser hinzugegeben und es erfolgt die Extraktion mit Diethylether (3x50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (je 50 ml) gewaschen. Nach der Trocknung mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt, wodurch das Produkt **58** (1,026 g, 51,43 %) in Form eines farblosen Öls erhalten wird.



RH022, RH026

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,35 (s, 2H, 1-H), 7,31-7,37 (m, 3H, 3-H, 5-H), 7,38-7,41 (m, 2H, 4-H) ppm. Die <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit denen in Lit.<sup>[318]</sup> überein.

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, 300K, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55,0 (1-C), 128,4 (3-C), 128,5 (5-C), 129,0 (4-C), 135,5 (2-C) ppm.

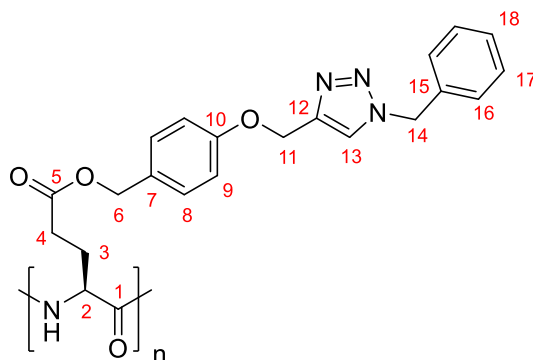
IR (ATR): ν = 3033-2958 (C-H, VS), 2090 (-N<sub>3</sub>, VS), 1496 (C=C, VS), 1253, 735, 696 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI): m/z = 134,07101 [M+H]<sup>+</sup> (berechnet: 134,07127)

#### 6.8.42. Modifikation von Poly-γ-(4-propargyloxy)-benzyl-L-glutamat **27L** mit Benzylazid **58**

Die Modifikation von Polymer **27L** erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[294,295]</sup>. Die Aufreinigung von CuBr erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>[318]</sup>. Das verwendete CuBr wird über Nacht in konzentrierter Essigsäure gerührt, abfiltriert und mit konzentrierter Essigsäure, Ethanol und Diethylether gewaschen. Anschließend wird das CuBr bei 80°C unter Hochvakuum getrocknet und in der Glovebox gelagert. Das Polymer **27L** (0,150g, 0,55 mmol, 1 Äq.) wird unter Argon in 7 ml DMF gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von Benzylazid **58** (0,141 g, 1,05 mmol, 1,91 Äq.). Die resultierende Reaktionslösung wird durch drei *freeze-pump-thaw* Zyklen entgast. Anschließend wird die Reaktionslösung mit einer Lösung aus CuBr (0,151g, 1,05 mmol, 1,91 Äq.) und *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylentriamin (0,182g, 1,05 mmol, 1,91 Äq.) in 0,3 ml DMF versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es erfolgt die Zugabe von 20 ml Wasser. Die resultierende Suspension wird für 30 min gerührt.

Anschließend wird das ausgefallene Polymer **59L** abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Dieses wird in Form eines violetten Feststoffes erhalten. Dieser wird durch fünftägige Dialyse (regenerierte Cellulose, 3kDa) in DMF aufgereinigt. Es werden 0,037 g (16,51 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



RH027, RH0212, RH0213, RH0214, RH0217

$^1\text{H}$ -NMR (700 MHz, 300K, TFA- $d_1$ ):  $\delta$  = 2,09-2,18 (b, 1H, 3- $\text{H}_a$ ), 2,25-2,34 (b, 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 2,60-2,66 (b, 2H, 4-H), 4,78-4,84 (b, 1H, 2-H), 5,31 (s, 2H, 11-H), 5,34 (s, 2H, 6-H), 5,74 (s, 2H, 14-H), 6,91-6,97 (m, 2H, 9-H), 7,34-7,41 (m, 4H, 8-H, 16-H), 7,41-7,48 (m, 3H, 17-H, 18-H), 8,14 (s, 1H, 13-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (175 MHz, 300K, TFA- $d_1$ ):  $\delta$  = 28,7 (3-C), 31,5 (4-C), 55,6 (2-C), 60,5 (14-C), 60,7 (11-C), 72,3 (6-C), 116,9 (9-C), 128,3 (13-C), 130,0 (7-C), 130,9 (16-C), 131,9 (17-C), 132,0 (15-C), 132,8 (18-C), 133,0 (8-C), 142,9 (12-C), 159,8 (10-C), 175,6 (1-C), 181,6 (5-C) ppm.

## 6.9. Präparation anisotroper NMR-Proben

Zur Präparation anisotroper NMR-Proben werden die entsprechenden Polymere direkt in NMR-Röhrchen (5 mm) eingewogen. Weiterhin erfolgt die Einwaage der gewünschten Analyten und Lösungsmittel. Außerdem wird eine Kapillare mit deuteriertem Lösungsmittel hinzugefügt, um ein isotropes Lock-Signal bereitzustellen. Im Falle des Lösungsmittels  $\text{CDCl}_3$  werden Aceton- $d_6$ -Kapillaren verwendet, während im Falle des Lösungsmittels THF- $d_8$   $\text{CDCl}_3$ -Kapillaren verwendet werden. Die Signale der Lösungsmittel in den Kapillaren werden zur Referenzierung der erhaltenen NMR-Spektren herangezogen. Zur Homogenisierung werden die Proben vor und zurück gedreht und zentrifugiert (800 rpm). Die Zentrifugation wird unter Verwendung einer Rotanta 460 von Hettich durchgeführt. Die Homogenität der erhaltenen Proben wird durch  $^2\text{H}$ -imaging NMR Experimente<sup>[314]</sup> kontrolliert.

## 6.10. RDC-Daten

Tabelle 6.10.1: Daten der Probenzusammensetzungen zur Vermessung von IPC (**2(+)**, **2(-)**) unter Verwendung von PRNLG **29L**.

Polymer	m(Polymer) in g	m(Polymer) in % w/w	Analyt	m(Analyt) in g	Lösungsmittel
PRNLG (MAJ03136)	0,1508	22,3	(-)-IPC	0,0146	CDCl <sub>3</sub>
PRNLG (MAJ03136)	0,1518	22,4	(+)-IPC	0,0149	CDCl <sub>3</sub>
PRNLG (MAJ03140)	0,1499	20,9	(-)-IPC	0,0142	CDCl <sub>3</sub>
PRNLG (MAJ03140)	0,1362	20,9	(+)-IPC	0,0135	CDCl <sub>3</sub>

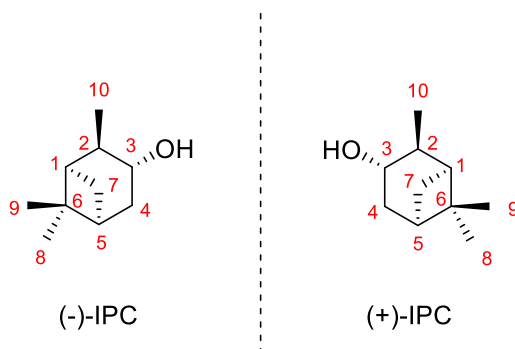


Tabelle 6.10.2: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)-IPC **2(-)** in CDCl<sub>3</sub> bei 300 K.

Kopplungspaar	$^1J_{CH}$	Fehler in Hz
C10-H10	124,82	0,11
C9-H9	123,67	0,10
C8-H8	124,69	0,12
C7-H7s	135,27	0,36
C7-H7a	136,95	0,26
C3-H3	142,02	0,18
C4-H4s	126,73	0,40
C4-H4a	126,94	0,30
C5-H5	141,61	0,34
C2-H2	126,64	0,40
C1-H1	141,35	0,31

Tabelle 6.10.3: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC **2(+)** in PRNLG(MAJ03136)/CDCl<sub>3</sub> (22,4 % w/w) bei 300 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	115,18	1,94	-4,82	1,03
C8-H8	150,51	2,88	12,91	1,50
C3-H3	216,84	2,03	37,41	1,11
C4-H4s	195,37	0,39	34,32	0,39
C5-H5	125,05	0,48	-8,28	0,41
C2-H2	74,46	4,64	-26,09	2,52
C2-C10			1,32	0,28
C6-C8			-3,51	0,41

Tabelle 6.10.4: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC **2(-)** in PRNLG(MAJ03136)/CDCl<sub>3</sub> (22,3 % w/w) bei 300 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	128,50	0,45	1,84	0,28
C8-H8	133,78	1,87	4,54	1,00
C3-H3	184,88	0,48	21,43	0,33
C4-H4s	197,43	1,00	35,35	0,70
C5-H5	120,83	2,95	-10,39	1,65
C2-H2	92,28	0,46	-17,18	0,43
C2-C10			-0,50	0,08
C6-C8			-1,24	0,27

Tabelle 6.10.5: Orientierungsparameter von IPC (**2(+)**, **2(-)**) in PRNLG(MAJ03136)/CDCl<sub>3</sub>.

	(+)-IPC	(-)-IPC
Anzahl an RDCs	6	6
$ \Delta\nu_Q $ in Hz	817	776
RMSD in Hz	0,4948	0,0596
Q-factor	0,0210	0,0032
Q-Da	0,0051	0,0008
q-Baltzar	0,0221	0,0038
Euler $\alpha$	65,04	23,71
Euler $\beta$	80,23	158,71
Euler $\gamma$	147,05	88,21
Da ( $10^{-3}$ )	1,56	-1,15
Dr ( $10^{-4}$ )	5,49	-6,27
Konditionszahl	12,46	9,05

Tabelle 6.10.6: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC **2(+)** in PRNLG(MAJ03140)/CDCl<sub>3</sub> (20,9 % w/w) bei 300 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	122,53	0,56	-1,14	0,33
C8-H8	135,66	2,30	5,48	1,21
C3-H3	200,78	0,59	29,38	0,38
C4-H4s	180,85	0,60	27,06	0,50
C5-H5	112,23	1,12	-14,69	0,73
C2-H2	87,24	6,49	-19,70	3,45
C2-C10			0,31	0,09
C6-C8			-1,49	0,33

Tabelle 6.10.7: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC **2(-)** in PRNLG(MAJ03140)/CDCl<sub>3</sub> (20,9 % w/w) bei 300 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	131,08	0,47	3,13	0,29
C8-H8	125,40	0,65	0,36	0,39
C3-H3	165,60	0,35	11,79	0,26
C4-H4s	169,03	1,93	21,15	1,17
C5-H5	120,50	1,75	-10,56	1,05
C2-H2	89,80	0,64	-18,42	0,52
C2-C10			-0,86	0,08
C6-C8			-0,10	0,11

Tabelle 6.10.8: Orientierungsparameter von IPC (**2(+)**, **2(-)**) in PRNLG(MAJ03140)/CDCl<sub>3</sub>.

	(+)-IPC	(-)-IPC
Anzahl an RDCs	6	6
$ \Delta v_Q $ in Hz	789	759
RMSD in Hz	0,6768	0,5136
Q-factor	0,0353	0,0391
Q-Da	0,0102	0,0090
q-Baltzar	0,0134	0,0284
Euler $\alpha$	26,45	31,85
Euler $\beta$	148,91	154,88
Euler $\gamma$	80,97	100,46
Da ( $10^{-3}$ )	-1,05	-0,92
Dr ( $10^{-4}$ )	-7,02	-3,92
Konditionszahl	11,72	6,57



Tabelle 6.10.9: Daten der Probenzusammensetzungen zur Vermessung von IPC (2(+), 2(-)) unter Verwendung von PPOBLG 27L.

Polymer	m(Polymer) in g	m(Polymer) in % w/w	Analyt	m(Analyt) in g	Lösungsmittel
PPOBLG (MAJ03163)	0,0747	13,0	(-)-IPC	0,0148	CDCl <sub>3</sub>
PPOBLG (MAJ03163)	0,0750	13,0	(+)-IPC	0,0153	CDCl <sub>3</sub>
PPOBLG (MAJ03163)	0,1089	16,8	(-)-IPC	0,0145	THF-d <sub>8</sub>
PPOBLG (MAJ03163)	0,0917	16,8	(+)-IPC	0,0122	THF-d <sub>8</sub>

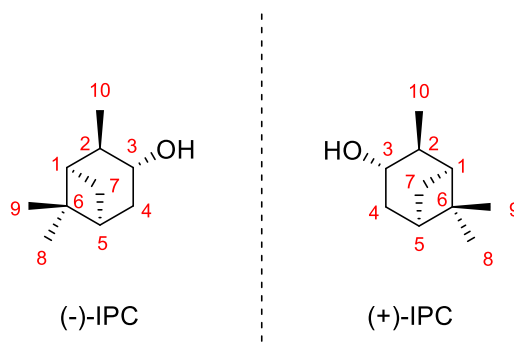


Tabelle 6.10.10: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)-IPC 2(-) in CDCl<sub>3</sub> bei 297K.

Kopplungspaar	$^1J_{CH}$	Fehler in Hz
C10-H10	124,83	0,13
C9-H9	123,64	0,20
C8-H8	124,71	0,10
C7-H7s	135,31	0,32
C7-H7a	137,02	0,18
C3-H3	142,04	0,24
C4-H4s	126,71	0,30
C4-H4a	126,96	0,37
C5-H5	141,77	0,47
C2-H2	126,78	0,48
C1-H1	141,24	0,26

Tabelle 6.10.11: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)-IPC **2**(-) in THF- $d_8$  bei 297K.

Kopplungspaar	$^1J_{CH}$	Fehler in Hz
C10-H10	124,40	0,19
C9-H9	123,52	0,12
C8-H8	124,40	0,17
C7-H7s	134,48	0,50
C7-H7a	137,37	0,33
C3-H3	139,94	0,42
C4-H4s	125,43	0,54
C4-H4a	127,28	0,21
C5-H5	140,66	0,49
C2-H2	127,22	0,34
C1-H1	140,27	0,33

Tabelle 6.10.12: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC **2(-)** in PPOBLG/ $CDCl_3$  (13,0 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	125,23	0,68	0,20	0,40
C9-H9	119,71	0,73	-1,97	0,47
C8-H8	123,65	0,81	-0,53	0,45
C7-H7s	162,08	1,20	13,39	0,76
C7-H7a	108,96	0,76	-14,03	0,47
C3-H3	157,37	0,69	7,66	0,47
C4-H4s	133,40	1,13	3,35	0,71
C4-H4a	114,91	1,19	-6,02	0,78
C5-H5	125,54	1,07	-8,11	0,77
C2-H2	104,69	1,26	-11,05	0,87
C1-H1	161,40	0,97	10,08	0,62
C2-C10			-0,05	0,11
C6-C8			0,14	0,12
C6-C9			0,54	0,13

Tabelle 6.10.13: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC **2(+)** in PPOBLG/ $CDCl_3$  (13,0 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	126,55	0,49	0,86	0,31
C9-H9	118,14	0,71	-2,75	0,46
C8-H8	127,72	0,59	1,50	0,35
C7-H7s	150,47	1,96	7,58	1,14
C7-H7a	105,05	0,83	-15,99	0,50
C3-H3	161,07	0,68	9,51	0,46
C4-H4s	149,62	0,51	11,46	0,41
C4-H4a	112,29	0,76	-7,33	0,56
C5-H5	128,66	0,95	-6,56	0,71
C2-H2	114,11	1,13	-6,33	0,81
C1-H1	164,94	1,54	11,85	0,90
C2-C10			-0,24	0,08
C6-C8			-0,41	0,09
C6-C9			0,75	0,13

Tabelle 6.10.14: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC **2(-)** in PPOBLG/THF-d<sub>8</sub> (16,8 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	122,93	0,52	-0,74	0,36
C9-H9	120,87	0,48	-1,32	0,30
C8-H8	125,92	0,21	0,76	0,19
C7-H7s	140,09	0,84	2,80	0,67
C7-H7a	127,36	0,37	-5,00	0,35
C3-H3	150,90	0,50	5,48	0,46
C4-H4s	127,73	0,43	1,15	0,48
C4-H4a	132,97	0,44	2,84	0,33
C5-H5	128,57	0,78	-6,04	0,63
C2-H2	119,12	0,67	-4,05	0,51
C1-H1	151,70	0,80	5,72	0,57
C2-C10			0,20	0,10
C6-C8			-0,21	0,05
C6-C9			0,36	0,08

Tabelle 6.10.15: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC **2(+)** in PPOBLG/THF-d<sub>8</sub> (16,8 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C10-H10	127,61	0,51	1,60	0,35
C9-H9	122,07	0,32	-0,73	0,22
C8-H8	127,63	0,38	1,61	0,28
C7-H7s	127,36	0,73	-3,56	0,61
C7-H7a	133,60	0,62	-1,88	0,47
C3-H3	143,12	0,47	1,59	0,45
C4-H4s	143,61	0,49	9,09	0,52
C4-H4a	122,81	0,56	-2,23	0,38
C5-H5	136,47	1,13	-2,10	0,81
C2-H2	135,26	0,86	4,02	0,60
C1-H1	151,14	0,96	5,43	0,65
C2-C10			-0,44	0,10
C6-C8			-0,44	0,08
C6-C9			0,20	0,06

Tabelle 6.10.16: Orientierungsparameter von IPC (2(+), 2(-)) in PPOBLG/CDCl<sub>3</sub>.

	(+)-IPC	(-)-IPC
Anzahl an RDCs	11	11
$ \Delta\nu_Q $ in Hz	164	162
RMSD in Hz	0,2190	0,2471
Q-factor	0,0255	0,0295
Q-Da	0,0083	0,0098
q-Baltzar	0,0414	0,0428
Euler $\alpha$	36,79	51,06
Euler $\beta$	155,59	143,83
Euler $\gamma$	89,94	100,47
Da ( $10^{-4}$ )	-4,24	-4,04
Dr ( $10^{-4}$ )	-2,31	-2,41
Konditionszahl	2,08	1,77

Tabelle 6.10.17: Orientierungsparameter von IPC (2(+), 2(-)) in PPOBLG/THF-d<sub>8</sub>.

	(+)-IPC	(-)-IPC
Anzahl an RDCs	11	11
$ \Delta\nu_Q $ in Hz	138 und 28 (C1-D1 Paar)	139 und 29 (C1-D1 Paar)
RMSD in Hz	0,2584	0,1384
Q-factor	0,0684	0,0365
Q-Da	0,0203	0,0093
q-Baltzar	0,0537	0,0610
Euler $\alpha$	175,50	80,09
Euler $\beta$	169,40	63,06
Euler $\gamma$	5,45	128,88
Da ( $10^{-4}$ )	-2,07	2,44
Dr ( $10^{-5}$ )	-6,81	3,63
Konditionszahl	2,07	2,07

Tabelle 6.10.18: Daten der Probenzusammensetzungen zur Vermessung von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) unter Verwendung von PPOBLG **27L**.

Polymer	m(Polymer) in g	m(Polymer) in % w/w	Analyt	m(Analyt) in g	Lösungsmittel
PPOBLG (MAJ03163)	0,0746	13,3	(-)- $\beta$ -Pinen	0,0152	CDCl <sub>3</sub>
PPOBLG (MAJ03163)	0,0751	13,3	(+)- $\beta$ -Pinen	0,0156	CDCl <sub>3</sub>
PPOBLG (MAJ03163)	0,0908	16,8	(-)- $\beta$ -Pinen	0,0132	THF-d <sub>8</sub>
PPOBLG (MAJ03163)	0,0907	16,9	(+)- $\beta$ -Pinen	0,0127	THF-d <sub>8</sub>

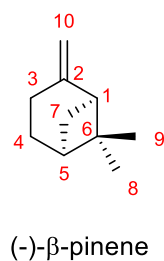
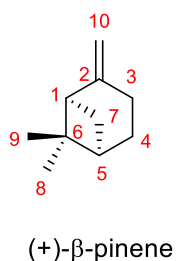


Tabelle 6.10.19: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen **9(-)** in CDCl<sub>3</sub> bei 297K.

Kopplungspaar	$^1J_{CH}$	Fehler in Hz
C1-H1	142,89	0,25
C9-H9	124,13	0,13
C3-H3a	125,73	0,45
C3-H3s	129,08	0,36
C8-H8	124,64	0,10
C7-H7s	136,14	0,38
C7-H7a	137,50	0,20
C10-H10a	153,86	0,14
C10-H10s	155,78	0,18
C5-H5	141,35	0,42

Tabelle 6.10.20: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen **9**(-) in THF- $d_8$  bei 297K.

Kopplungspaar	$^1J_{CH}$	Fehler in Hz
C9-H9	123,96	0,15
C3-H3a	125,75	0,41
C3-H3s	128,97	0,38
C8-H8	124,55	0,14
C7-H7s	135,30	1,02
C7-H7a	137,44	0,54
C10-H10a	153,75	0,14
C10-H10s	155,73	0,19
C5-H5	141,24	0,41

Tabelle 6.10.21: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen **9(-)** in PPOBLG/ $CDCl_3$  (13,3 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C1-H1	155,66	0,53	6,39	0,39
C9-H9	119,07	0,60	-2,53	0,37
C3-H3a	121,06	0,38	-2,34	0,42
C3-H3s	138,45	0,63	4,69	0,50
C8-H8	129,05	0,54	2,20	0,32
C7-H7s	138,17	1,38	1,01	0,88
C7-H7a	124,26	0,73	-6,62	0,47
C10-H10a	144,37	0,75	-4,75	0,44
C10-H10s	165,34	0,54	4,78	0,36
C5-H5	128,40	0,96	-6,47	0,69
C6-C8			-0,60	0,09
C6-C9			0,70	0,10

Tabelle 6.10.22: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)- $\beta$ -Pinen **9(+)** in PPOBLG/ $CDCl_3$  (13,3 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C1-H1	154,64	1,28	5,87	0,77
C9-H9	120,50	0,48	-1,81	0,31
C3-H3a	125,97	0,53	0,12	0,49
C3-H3s	133,62	0,57	2,27	0,47
C8-H8	127,81	0,91	1,58	0,51
C7-H7s	136,02	1,59	-0,06	0,98
C7-H7a	132,37	0,81	-2,57	0,51
C10-H10a	145,32	0,87	-4,27	0,51
C10-H10s	168,13	0,76	6,18	0,47
C5-H5	127,20	0,96	-7,07	0,69
C6-C8			-0,43	0,14
C6-C9			0,50	0,09



Tabelle 6.10.23: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)- $\beta$ -Pinen **9(+)** in PPOBLG/THF- $d_8$  (16,9 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C9-H9	124,00	0,24	0,02	0,20
C3-H3a	124,78	0,69	-0,49	0,55
C3-H3s	129,46	0,30	0,24	0,34
C8-H8	124,66	0,27	0,06	0,21
C7-H7a	136,46	0,85	-0,49	0,70
C10-H10a	153,19	0,34	-0,28	0,24
C10-H10s	169,63	0,34	6,95	0,26
C5-H5	132,70	0,36	-4,27	0,39
C6-C8			-0,02	0,06
C6-C9			-0,01	0,05

Tabelle 6.10.24: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen **9(-)** in PPOBLG/THF- $d_8$  (16,8 % w/w) bei 297 K.

Kopplungspaar	$^1T_{CH}$ in Hz	Fehler in Hz	$^1D_{CH}/^1D_{CC}$ in Hz	Fehler in Hz
C9-H9	122,96	0,32	-0,50	0,24
C3-H3a	114,88	0,88	-5,43	0,64
C3-H3s	137,95	0,52	4,49	0,45
C8-H8	125,47	0,35	0,46	0,24
C7-H7a	123,36	0,70	-7,04	0,62
C10-H10a	154,42	0,56	0,34	0,35
C10-H10s	169,93	0,35	7,10	0,27
C5-H5	133,30	1,04	-3,97	0,73
C6-C8			-0,13	0,07
C6-C9			0,14	0,07

Tabelle 6.10.25: Orientierungsparameter von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) in PPOBLG/ $\text{CDCl}_3$ .

	(+)- $\beta$ -Pinen	(-)- $\beta$ -Pinen
Anzahl an RDCs	10	10
$ \Delta\nu_Q $ in Hz	190	189
RMSD in Hz	0,1756	0,2203
Q-factor	0,0449	0,0491
Q-Da	0,0117	0,0139
q-Baltzar	0,0385	0,0427
Euler $\alpha$	171,35	130,08
Euler $\beta$	97,18	99,31
Euler $\gamma$	152,74	140,52
Da ( $10^{-4}$ )	2,45	2,53
Dr ( $10^{-4}$ )	0,12	1,53
Konditionszahl	11,57	9,60

Tabelle 6.10.26: Orientierungsparameter von  $\beta$ -Pinen (**9(+)**, **9(-)**) in PPOBLG/THF-d<sub>8</sub>.

	(+)- $\beta$ -Pinen	(-)- $\beta$ -Pinen
Anzahl an RDCs	8	8
$ \Delta\nu_Q $ in Hz	139 und 27 (C1-D1 Paar)	144 und 28 (C1-D1 Paar)
RMSD in Hz	0,2121	0,1387
Q-factor	0,0732	0,0305
Q-Da	0,0147	0,0107
q-Baltzar	0,0624	0,0440
Euler $\alpha$	34,99	150,70
Euler $\beta$	119,84	61,49
Euler $\gamma$	172,03	67,30
Da ( $10^{-4}$ )	2,30	-2,08
Dr ( $10^{-4}$ )	1,43	-1,04
Konditionszahl	16,92	18,47

Daten zur folgenden Veröffentlichung:

M. Alcaraz Janßen, Prof. Dr. C. M. Thiele „Poly- $\gamma$ -S-perillyl-L-glutamate and Poly- $\gamma$ -S-perillyl-D-glutamate: diastereomeric alignment media used for the investigation of the alignment process”, *Chem. Eur. J.* DOI 10.1002/chem.201905447

Die zusätzlichen Informationen zu dieser Veröffentlichung sind unter folgendem Link zu finden: <https://doi.org/10.1002/chem.201905447>

## 6.11. Strukturkoordinaten

Tabelle 6.11.1: Strukturkoordinaten des (+)- $\beta$ -Pinens **9(+)**, welche zur Bestimmung der Orientierungstensoren verwendet wurden.

Kern	x	y	z
C10	-4,035044	0,362146	-0,836658
C3	-2,033479	-1,054174	-0,320932
C4	-0,488959	-0,890053	-0,318503
C5	-0,077608	0,518081	0,128486
C7	-1,046963	0,995631	1,243328
C1	-1,992713	1,447387	0,090026
C6	-0,698806	1,619874	-0,799094
C9	-0,809124	1,363273	-2,297828
C8	-0,054690	2,996543	-0,595580
C2	-2,783948	0,266344	-0,394512
H5	0,996961	0,577028	0,318198
H7s	-0,653615	1,833601	1,813884
H7a	-1,428615	0,248304	1,940070
H9a	-1,270329	0,408202	-2,543883
H9b	0,179900	1,391660	-2,764563
H9c	-1,413984	2,142261	-2,769861
H8a	0,071260	3,264851	0,453226
H8b	-0,667195	3,771079	-1,065498
H8c	0,931862	3,028772	-1,066241
H1	-2,618683	2,329649	0,234480
H3a	-2,333175	-1,548448	0,607934
H3s	-2,354303	-1,719557	-1,123962
H10a	-4,576485	-0,501967	-1,205017
H10s	-4,563521	1,308169	-0,838598
H4s	-0,075331	-1,102575	-1,306795
H4a	-0,049374	-1,625042	0,360675

Tabelle 6.11.2: Strukturkoordinaten des (-)-IPCs **2(-)**, welche zur Bestimmung der Orientierungstensoren verwendet wurden.

Kern	x	y	z
C10	0,122	-0,178	0,118
H10a	0,413	-0,194	-0,937
H10b	1,040	-0,194	0,712
H10c	-0,427	-1,102	0,322
C2	-0,750	1,046	0,423
C3	-1,326	1,008	1,865
H2	-1,624	0,986	-0,236
C4	-1,384	2,392	2,584
H3	-0,701	0,336	2,464
O	-2,628	0,404	1,761
C5	-0,628	3,500	1,839
H4s	-1,004	2,290	3,607
H4a	-2,436	2,687	2,669
C7	-1,123	3,513	0,369
H5	-0,642	4,439	2,403
C1	-0,073	2,395	0,114
H7s	-0,913	4,444	-0,156
H7a	-2,170	3,246	0,200
H1	0,421	2,366	-0,864
H	-2,955	0,204	2,647
C6	0,761	3,004	1,306
C9	1,631	2,121	2,205
C8	1,638	4,171	0,825
H8a	2,501	3,797	0,265
H8b	2,024	4,739	1,678
H8c	1,110	4,874	0,178
H9a	2,017	2,709	3,046
H9b	2,499	1,741	1,656
H9c	1,112	1,262	2,627

---

## 7. Literaturverzeichnis

---

- [1] D. P. Glavin, A. S. Burton, J. E. Elsila, J. C. Aponte, J. P. Dworkin, *Chem. Rev.* **2019**, DOI 10.1021/acs.chemrev.9b00474.
- [2] P. Cintas, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4090–4099.
- [3] M. Schilthuizen, A. Davison, *Naturwissenschaften* **2005**, *92*, 504–515.
- [4] L. Pasteur, *CR Acad Sci Paris* **1848**, *26*, 535–538.
- [5] L. Pasteur, *Ann Chim Phys* **1848**, *24*, 442–459.
- [6] J. Gal, *Chirality* **2008**, *20*, 1072–1084.
- [7] J. Gal, *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*, e1900098.
- [8] J. Gal, *Chirality* **2008**, *20*, 5–19.
- [9] L. Pasteur, *CR Acad Sci Paris* **1857**, *45*, 1032–1036.
- [10] L. Pasteur, *CR Acad Sci Paris* **1858**, *46*, 615–618.
- [11] G. Blaschke, H. P. Kraft, F. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneimittelforschung* **1979**, *29*, 1640–1642.
- [12] B. Knoche, G. Blaschke, *Chiral Sep. Fundam. Asp. Appl.* **1994**, *666*, 235–240.
- [13] T. D. Stephens, C. J. W. Bunde, B. J. Fillmore, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 1489–1499.
- [14] E. Tokunaga, T. Yamamoto, E. Ito, N. Shibata, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 17131.
- [15] C. Sánchez, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, *99*, 91–95.
- [16] J. M. Walshe, *The Lancet* **1992**, *339*, 254.
- [17] W. J. Wechter, A. E. Bigornia, E. D. Murray Jr., B. H. Levine, J. W. Young, *Chirality* **1993**, *5*, 492–494.
- [18] I. Yataba, N. Otsuka, I. Matsushita, H. Matsumoto, Y. Hoshino, *Mod. Rheumatol.* **2017**, *27*, 130–136.
- [19] M. K. Ticku, S. K. Rastogi, R. Thyagarajan, *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *112*, 1–9.
- [20] J. Li, B. M. Stoltz, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10139–10142.
- [21] S. E. Ammann, W. Liu, M. C. White, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9571–9575.
- [22] P. Vitale, M. F. Perna, G. Agrimi, I. Pisano, F. Mirizzi, V. R. Capobianco, V. Capriati, *Catalysts* **2018**, *8*, 55.
- [23] Y. Fujima, M. Ikunaka, T. Inoue, J. Matsumoto, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 905–913.
- [24] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, *168*, 271–272.
- [25] S. F. Mason, *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 349–372.
- [26] N. Harada, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3989–3991.
- [27] N. Harada, K. Nakanishi, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 257–263.
- [28] N. Harada, Y. Takuma, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5408–5409.
- [29] T. Kitamura, T. Nishide, H. Shiromaru, Y. Achiba, N. Kobayashi, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 5–6.
- [30] M. Pitzer, M. Kunitski, A. S. Johnson, T. Jahnke, H. Sann, F. Sturm, L. Ph. H. Schmidt, H. Schmidt-Böcking, R. Dörner, J. Stohner, J. Kiedrowski, M. Reggelin, S. Marquardt, A. Schießler, R. Berger, M. S. Schöffler, *Science* **2013**, *341*, 1096.
- [31] M. Pitzer, G. Kastirke, M. Kunitski, T. Jahnke, T. Bauer, C. Goihl, F. Trinter, C. Schober, K. Henrichs, J. Becht, S. Zeller, H. Gassert, M. Waitz, A. Kuhlins, H. Sann, F. Sturm, F. Wiegandt, R. Wallauer, L. Ph. H. Schmidt, A. S. Johnson, M. Mazenauer, B. Spenger, S. Marquardt, S. Marquardt, H. Schmidt-Böcking, J. Stohner, R. Dörner, M. Schöffler, R. Berger, *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 2465–2472.
- [32] M. Pitzer, G. Kastirke, P. Burzynski, M. Weller, D. Metz, J. Neff, M. Waitz, F. Trinter, L. Ph. H. Schmidt, J. B. Williams, T. Jahnke, H. Schmidt-Böcking, R. Berger, R. Dörner, M. Schöffler, *J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.* **2016**, *49*, 234001.

- [33] P. Herwig, K. Zawatzky, M. Grieser, O. Heber, B. Jordon-Thaden, C. Krantz, O. Novotný, R. Repnow, V. Schurig, D. Schwalm, Z. Vager, A. Wolf, O. Trapp, H. Kreckel, *Science* **2013**, *342*, 1084.
- [34] K. Zawatzky, P. Herwig, M. Grieser, O. Heber, B. Jordon-Thaden, C. Krantz, O. Novotný, R. Repnow, V. Schurig, D. Schwalm, Z. Vager, A. Wolf, H. Kreckel, O. Trapp, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 5555–5558.
- [35] P. Herwig, K. Zawatzky, D. Schwalm, M. Grieser, O. Heber, B. Jordon-Thaden, C. Krantz, O. Novotný, R. Repnow, V. Schurig, Z. Vager, A. Wolf, O. Trapp, H. Kreckel, *J. Phys. Conf. Ser.* **2015**, *635*, 012014.
- [36] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15.
- [37] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
- [38] A. W. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, *92*, 411–415.
- [39] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250–5251.
- [40] R. Kaiser, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 1838–1839.
- [41] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493.
- [42] V. Schmidts, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 54–60.
- [43] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281–287.
- [44] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734–740.
- [45] R. Berger, J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8388–8391.
- [46] F. Reinitzer, *Monatshefte Für Chem.* **1888**, *9*, 421–441.
- [47] T. Kosa, L. Sukhomlinova, L. Su, B. Taheri, T. J. White, T. J. Bunning, *Nature* **2012**, *485*, 347–349.
- [48] G. Solladié, R. G. Zimmermann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 335–349.
- [49] A. M. Figueiredo Neto, S. R. A. Salinas, *The Physics of Lyotropic Liquid Crystals - Phase Transitions and Structural Properties*, Oxford University Press, **2005**.
- [50] C. Tschierske, G. Pelzl, S. Diele, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6340–6368.
- [51] X.-F. Chen, Z. Shen, X.-H. Wan, X.-H. Fan, E.-Q. Chen, Y. Ma, Q.-F. Zhou, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3072–3101.
- [52] H. Stegemeyer, *Lyotrope Flüssigkristalle: Grundlagen, Entwicklung, Anwendungen*, Steinkopff, **1999**.
- [53] S. Laschat, A. Baro, N. Steinke, F. Giesselmann, C. Hägele, G. Scalia, R. Judele, E. Kapatsina, S. Sauer, A. Schreivogel, M. Tosoni, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4916–4973.
- [54] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, *Phys. Rev.* **1946**, *69*, 127.
- [55] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound, *Phys. Rev.* **1946**, *69*, 37.
- [56] *Nature* **1952**, *170*, 911–912.
- [57] D. T. Pegg, D. M. Doddrell, M. R. Bendall, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 2745–2752.
- [58] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229–2246.
- [59] L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1969** **1983**, *53*, 521–528.
- [60] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.* **1969** **1985**, *65*, 355–360.
- [61] A. Bax, R. Freeman, T. A. Frenkiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2102–2104.
- [62] B. Reif, M. Köck, R. Kerssebaum, H. Kang, W. Fenical, C. Griesinger, *J. Magn. Reson. A* **1996**, *118*, 282–285.
- [63] G. Bodenhausen, D. J. Ruben, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *69*, 185–189.
- [64] Ad. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093–2094.
- [65] Martin. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- [66] K. G. R. Pachler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, 1936–1940.
- [67] D. H. Williams, N. S. Bhacca, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2742–2743.
- [68] B. Reif, M. Hennig, C. Griesinger, *Science* **1997**, *276*, 1230.

- [69] B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, M. Reggelin, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2006–2009.
- [70] B. Brutscher, N. R. Skrynnikov, T. Bremi, R. Brüschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 346–351.
- [71] S. Ravindranathan, X. Feng, T. Karlsson, G. Widmalm, M. H. Levitt, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1102–1115.
- [72] C. M. Fletcher, D. N. M. Jones, R. Diamond, D. Neuhaus, *J. Biomol. NMR* **1996**, *8*, 292–310.
- [73] B. Vögeli, J. Orts, D. Strotz, C. Chi, M. Mingos, M. A. Wälti, P. Güntert, R. Riek, *J. Magn. Reson.* **2014**, *241*, 53–59.
- [74] A. Kolmer, L. J. Edwards, I. Kuprov, C. M. Thiele, *J. Magn. Reson.* **2015**, *261*, 101–109.
- [75] J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546–4553.
- [76] S. Macura, R. R. Ernst, *Mol. Phys.* **1980**, *41*, 95–117.
- [77] R. Wagner, S. Berger, *J. Magn. Reson. A* **1996**, *123*, 119–121.
- [78] A. A. Bothner-By, R. L. Stephens, J. Lee, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 811–813.
- [79] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.* **1969** **1985**, *63*, 207–213.
- [80] J. Sikorska, L. Codutti, L. Skjærven, B. Elshorst, R. Saez-Ameneiro, A. Angelini, P. Monecke, T. Carlomagno, *MedChemComm* **2015**, *6*, 1501–1507.
- [81] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4566–4571.
- [82] B. Böttcher, C. M. Thiele, in *EMagRes*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.
- [83] M. H. Levitt, *Spin Dynamics - Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, **2008**.
- [84] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2007**, *30A*, 65–80.
- [85] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *21A*, 10–21.
- [86] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5673–5685.
- [87] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2000**, 2069–2081.
- [88] P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu, *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 1724–1745.
- [89] P. Lesot, J. Courtieu, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, *55*, 128–159.
- [90] Z. Serhan, L. Martel, I. Billault, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6599–6601.
- [91] A. Marx, C. Thiele, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 254–260.
- [92] M. Schwab, D. Herold, C. M. Thiele, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 14576–14584.
- [93] M. Schwab, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 14373–14377.
- [94] S. Jeziorowski, C. M. Thiele, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 15631–15637.
- [95] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322.
- [96] J. R. Tolman, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson. B* **1996**, *112*, 269–274.
- [97] K. Fehér, S. Berger, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 340–346.
- [98] C. M. Thiele, W. Bermel, *J. Magn. Reson.* **2012**, *216*, 134–143.
- [99] M. Ottiger, F. Delaglio, A. Bax, *J. Magn. Reson.* **1998**, *131*, 373–378.
- [100] J. Becker, B. Luy, *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 878–885.
- [101] D. Schulze-Sünninghausen, J. Becker, M. R. M. Koos, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2017**, *281*, 151–161.
- [102] D. Uhrin, G. Batta, V. J. Hruby, P. N. Barlow, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 155–161.
- [103] W. Koźmiński, D. Nanz, *J. Magn. Reson.* **2000**, *142*, 294–299.
- [104] J. Saurí, T. Parella, *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 397–402.
- [105] C. Hoeck, C. H. Gotfredsen, O. W. Sørensen, *J. Magn. Reson.* **2017**, *275*, 68–72.

- [106] I. Timári, L. Kaltschnee, A. Kolmer, R. W. Adams, M. Nilsson, C. M. Thiele, G. A. Morris, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **2014**, 239, 130–138.
- [107] L. Kaltschnee, A. Kolmer, I. Timári, V. Schmidts, R. W. Adams, M. Nilsson, K. E. Kövér, G. A. Morris, C. M. Thiele, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15702–15705.
- [108] I. Timári, L. Kaltschnee, M. H. Raics, F. Roth, N. G. A. Bell, R. W. Adams, M. Nilsson, D. Uhrin, G. A. Morris, C. M. Thiele, K. E. Kövér, *RSC Adv.* **2016**, 6, 87848–87855.
- [109] D. Sinnaeve, M. Foroozandeh, M. Nilsson, G. A. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1090–1093.
- [110] A. Fredi, P. Nolis, T. Parella, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, 55, 525–529.
- [111] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 962–967.
- [112] P. Tzvetkova, S. Simova, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2007**, 186, 193–200.
- [113] C. Griesinger, O. W. Soerensen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6394–6396.
- [114] C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 1969 **1987**, 75, 474–492.
- [115] L. Mueller, *J. Magn. Reson.* 1969 **1987**, 72, 191–196.
- [116] G. Otting, M. Rückert, M. H. Levitt, A. Moshref, *J. Biomol NMR* **2000**, 16, 343–346.
- [117] J. Saurí, P. Nolis, L. Castañar, A. Virgili, T. Parella, *J. Magn. Reson.* **2012**, 224, 101–106.
- [118] L. Kjaerulff, A. J. Benie, C. Hoeck, C. H. Gotfredsen, O. W. Sørensen, *J. Magn. Reson.* **2016**, 263, 101–107.
- [119] D. Sinnaeve, J. Ilgen, M. E. Di Pietro, J. J. Primozic, V. Schmidts, C. M. Thiele, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, n/a, DOI 10.1002/anie.201915278.
- [120] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1786–1795.
- [121] A. Mangoni, V. Esposito, A. Randazzo, *Chem. Commun.* **2003**, 154–155.
- [122] A. Saupe, *Z. Für Naturforschung A* **2014**, 19, 161.
- [123] L. C. Snyder, *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 4041–4050.
- [124] A. A. Bothner-By, *eMagRes* **2007**, DOI <https://doi.org/10.1002/9780470034590.emrstm0290>.
- [125] C. P. Lepper, M. A. K. Williams, P. J. B. Edwards, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2016**, 45A, e21417.
- [126] A. Annila, P. Permi, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, 23A, 22–37.
- [127] M. Deschamps, I. D. Campbell, J. Boyd, *J. Magn. Reson.* **2005**, 172, 118–132.
- [128] V. Schmidts, Entwicklung Einer Auswertungssoftware Zur Anwendung Residualer Dipolarer Kopplungen in Der Organischen Strukturaufklärung, TU Darmstadt, **2013**.
- [129] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, 138, 334–342.
- [130] M. Zweckstetter, *Nat. Protoc.* **2008**, 3, 679.
- [131] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7157–7167.
- [132] A. Navarro-Vázquez, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, 50, S73–S79.
- [133] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16, 10342–10346.
- [134] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2047–2055.
- [135] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6836–6837.
- [136] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6708–6712.
- [137] M. Fredersdorf, M. Kurz, A. Bauer, M.-O. Ebert, C. Rigling, L. Lannes, C. M. Thiele, *Chem. – Eur. J.* **2017**, 23, 5729–5735.
- [138] M. E. Di Pietro, G. Celebre, C. Aroulanda, D. Merlet, G. De Luca, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, 106, 113–121.



- [139] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690–14691.
- [140] G. Kummerlöwe, B. Crone, M. Kretschmer, S. F. Kirsch, B. Luy, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2693–2696.
- [141] N. G. A. Bell, G. Rigg, S. Masters, J. Bella, D. Uhrín, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 18223–18234.
- [142] L.-Y. Liu, H. Sun, C. Griesinger, J.-K. Liu, *Nat. Prod. Bioprospecting* **2016**, *6*, 41–48.
- [143] J. R. Tolman, J. M. Flanagan, M. A. Kennedy, J. H. Prestegard, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92*, 9279.
- [144] R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4744–4746.
- [145] W. L. Meerts, C. A. de Lange, A. C. J. Weber, E. E. Burnell, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *441*, 342–346.
- [146] W. L. Meerts, C. A. de Lange, A. C. J. Weber, E. E. Burnell, *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 044504.
- [147] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111.
- [148] J. H. Prestegard, A. I. Kishore, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 584–590.
- [149] J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519–3540.
- [150] J. R. Tolman, K. Ruan, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1720–1736.
- [151] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652–9656.
- [152] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 14871–14875.
- [153] B. Deloche, E. T. Samulski, *Macromolecules* **1981**, *14*, 575–581.
- [154] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092–1094.
- [155] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080–6081.
- [156] R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840–848.
- [157] P. W. Kuchel, B. E. Chapman, N. Müller, W. A. Bubba, D. J. Philp, A. M. Torres, *J. Magn. Reson.* **2006**, *180*, 256–265.
- [158] G. Kummerlöwe, F. Halbach, B. Laufer, B. Luy, *Open Spectrosc. J* **2008**, *2*, 29–33.
- [159] G. Kummerlöwe, E. F. McCord, S. F. Cheatham, S. Niss, R. W. Schnell, B. Luy, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 7087–7089.
- [160] L. F. Gil-Silva, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, R. R. Gil, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 472–476.
- [161] M. Schmidt, H. Sun, A. Leonov, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S38–S44.
- [162] Y. E. Moskalenko, V. Bagutski, C. M. Thiele, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 95–98.
- [163] M. E. García, S. R. Woodruff, E. Hellemann, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 206–209.
- [164] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 12192–12195.
- [165] A. Krupp, Helikal-Chirale Poly(Phenylacetylene) Als Alignment-Medien Zur Anwendung in Der RDC-Basierten Strukturanalytik, Dissertation, TU Darmstadt, **2015**.
- [166] T. Montag, C. M. Thiele, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 2271–2274.
- [167] M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2000**, 1113–1114.
- [168] S. Hansmann, T. Larem (née Montag), C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1324–1329.
- [169] J. Courtieu, J. P. Bayle, B. M. Fung, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1994**, *26*, 141–169.
- [170] C. M. Thiele, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2847–2850.

- [171] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8334–8338.
- [172] M. Leyendecker, N.-C. Meyer, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11471–11474.
- [173] S. Cantekin, T. F. A. de Greef, A. R. A. Palmans, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6125–6137.
- [174] M. M. J. Smulders, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 606–611.
- [175] M. M. J. Smulders, T. Buffeteau, D. Cavagnat, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Chirality* **2008**, *20*, 1016–1022.
- [176] K. Knoll, M. Leyendecker, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 720–727.
- [177] M. Panar, W. D. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3880–3882.
- [178] P. Doty, A. Holtzer, J. Bradbury, E. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4493–4494.
- [179] K. Okoshi, K. Sakajiri, J. Kumaki, E. Yashima, *Macromolecules* **2005**, *38*, 4061–4064.
- [180] J. Kim, B. M. Novak, A. J. Waddon, *Macromolecules* **2004**, *37*, 1660–1662.
- [181] M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241–243.
- [182] G.-W. Li, J.-M. Cao, W. Zong, L. Hu, M.-L. Hu, X. Lei, H. Sun, R. X. Tan, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 7653–7656.
- [183] M. Reller, S. Wesp, M. R. M. Koos, M. Reggelin, B. Luy, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 13351–13359.
- [184] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S45–S52.
- [185] M. Dama, S. Berger, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6439–6442.
- [186] P. Lesot, P. Berdagué, A. Meddour, A. Kreiter, M. Noll, M. Reggelin, *ChemPlusChem* **2019**, *84*, 144–153.
- [187] T. Kajitani, K. Okoshi, S. Sakurai, J. Kumaki, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 708–709.
- [188] F. Takei, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Macromolecules* **2005**, *38*, 1513–1516.
- [189] E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102–6211.
- [190] S. Hansmann, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 9114–9121.
- [191] M. Hirschmann, M. Schwab, C. M. Thiele, *Macromolecules* **2019**, *52*, 6025–6034.
- [192] M. Tsuboi, Y. Mitsui, A. Wada, T. Miyazawa, N. Nagashima, *Biopolymers* **1963**, *1*, 297–317.
- [193] C. D. Vacogne, C. Wei, K. Tauer, H. Schlaad, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11387–11394.
- [194] A. Abe, K. Hiraga, Y. Imada, T. Hiejima, H. Furuya, *Pept. Sci.* **2005**, *80*, 249–257.
- [195] A. Marx, B. Böttcher, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1656–1663.
- [196] R. W. Duke, D. B. Du Pre, W. A. Hines, E. T. Samulski, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3094–3101.
- [197] P. Berdagué, J.-E. Herbert-Pucheta, V. Jha, A. Panossian, F. R. Leroux, P. Lesot, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 9504–9517.
- [198] P. Lesot, O. Lafon, C. Aroulanda, R. Y. Dong, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 4082–4092.
- [199] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403–7413.
- [200] L. Ziani, P. Lesot, A. Meddour, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2007**, 4737–4739.
- [201] P. Lesot, C. Aroulanda, P. Berdagué, A. Meddour, D. Merlet, J. Farjon, N. Giraud, O. Lafon, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, *116*, 85–154.
- [202] W. Zong, G.-W. Li, J.-M. Cao, X. Lei, M.-L. Hu, H. Sun, C. Griesinger, R. X. Tan, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3754–3757.
- [203] X. Lei, Z. Xu, H. Sun, S. Wang, C. Griesinger, L. Peng, C. Gao, R. X. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11280–11283.
- [204] M. Dama, S. Berger, *Carbohydr. Res.* **2013**, *377*, 44–47.
- [205] M. E. Di Pietro, G. Celebre, G. De Luca, *J. Magn. Reson.* **2016**, *267*, 63–67.

- [206] E. Troche-Pesqueira, M.-M. Cid, A. Navarro-Vázquez, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1957–1965.
- [207] X. Lei, F. Qiu, H. Sun, L. Bai, W.-X. Wang, W. Xiang, H. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12857–12861.
- [208] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [209] R. B. Merrifield, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 799–810.
- [210] M. Góngora-Benítez, J. Tulla-Puche, F. Albericio, *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 217–228.
- [211] J. M. Palomo, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32658–32672.
- [212] T. J. Deming, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 786–808.
- [213] J. Cheng, T. J. Deming, in *Pept.-Based Mater.* (Ed.: T. Deming), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, pp. 1–26.
- [214] R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, H. Kandolf, *Synthesis* **1987**, *1987*, 635–637.
- [215] W. A. R. Van Heeswijk, M. J. D. Eenink, J. Feijen, *Synthesis* **1982**, *1982*, 744–747.
- [216] F. Albericio, E. Nicolas, J. Rizo, M. Ruiz-Gayo, E. Pedrosa, E. Giralt, *Synthesis* **1990**, *1990*, 119–122.
- [217] M. A. Brook, T. H. Chan, *Synthesis* **1983**, *1983*, 201–203.
- [218] H. Yamamoto, Y. Kondo, T. Hayakawa, *Biopolymers* **1970**, *9*, 41–52.
- [219] P. J. Belshaw, S. Mzengeza, G. A. Lajoie, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3157–3160.
- [220] I. Schumann, R. A. Boissonnas, *Nature* **1952**, *169*, 154–155.
- [221] G. H. L. Nefkens, *Nature* **1960**, *185*, 309.
- [222] G. H. L. Nefkens, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2995–2998.
- [223] A. Sánchez, E. Calderón, A. Vazquez, *Synthesis* **2013**, *45*, 1364–1372.
- [224] T. Kaasgaard, T. L. Andresen, S. S. Jensen, R. O. Holte, L. T. Jensen, K. Jørgensen, *Chem. Phys. Lipids* **2009**, *157*, 94–103.
- [225] Y. Okada, Y. Mu, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 88–92.
- [226] R. L. Prestidge, D. R. K. Harding, J. E. Battersby, W. S. Hancock, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3287–3288.
- [227] H. Leuchs, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 857–861.
- [228] H. Leuchs, W. Geiger, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1721–1726.
- [229] F. Fuchs, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1922**, *55*, 2943–2943.
- [230] M. Oya, R. Katakai, H. Nakai, Y. Iwakura, *Chem. Lett.* **1973**, 1143–1144.
- [231] W. H. Daly, D. Poché, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5859–5862.
- [232] W. D. Fuller, M. S. Verlander, M. Goodman, *Biopolymers* **1976**, *15*, 1869–1871.
- [233] M. Goodman, K.-C. Su, *Biopolymers* **1972**, *11*, 1773–1778.
- [234] N. M. B. Smeets, P. L. J. van der Weide, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 757–763.
- [235] A. Berger, J. Kurtz, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5552–5554.
- [236] H. Collet, C. Bied, L. Mion, J. Taillades, A. Commeyras, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9043–9046.
- [237] W. Vayaboury, O. Giani, H. Collet, A. Commeyras, F. Schué, *Amino Acids* **2004**, *27*, 161–167.
- [238] S. Mobashery, M. Johnston, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2200–2202.
- [239] Y. Fujita, K. Koga, H.-K. Kim, X.-S. Wang, A. Sudo, H. Nishida, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2007**, *45*, 5365–5370.
- [240] K. Koga, A. Sudo, H. Nishida, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2009**, *47*, 3839–3844.
- [241] K. Koga, A. Sudo, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2010**, *48*, 4351–4355.
- [242] L. Ghosez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 852–853.
- [243] A. J. Rhodes, T. J. Deming, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 351–354.
- [244] C. H. Bamford, H. Block, *J. Chem. Soc. Resumed* **1961**, 4992–4995.
- [245] M. Goodman, J. Hutchison, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3627–3630.

- [246] E. Peggion, M. Terbojevich, A. Cosani, C. Colombini, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3630–3632.
- [247] T. J. Deming, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2000**, *38*, 3011–3018.
- [248] C. H. Bamford, H. Block, *J. Chem. Soc. Resumed* **1961**, 4989–4991.
- [249] M. Goodman, U. Arnon, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3384–3390.
- [250] T. J. Deming, *Nature* **1997**, *390*, 386–389.
- [251] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2759–2760.
- [252] T. J. Deming, S. A. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5710–5717.
- [253] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4240–4241.
- [254] T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4500–4502.
- [255] Y.-L. Peng, S.-L. Lai, C.-C. Lin, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3455–3459.
- [256] A. Bhaw-Luximon, D. Jhurry, J. Belleney, V. Goury, *Macromolecules* **2003**, *36*, 977–982.
- [257] V. Goury, D. Jhurry, A. Bhaw-Luximon, B. M. Novak, J. Belleney, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 1987–1991.
- [258] H. Peng, J. Ling, Z. Shen, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2012**, *50*, 1076–1085.
- [259] W. Vayaboury, O. Giani, H. Cottet, A. Deratani, F. Schué, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1221–1224.
- [260] J. Huang, A. Heise, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7373–7390.
- [261] G. J. M. Habraken, M. Peeters, C. H. J. T. Dietz, C. E. Koning, A. Heise, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 514–524.
- [262] G. J. M. Habraken, K. H. R. M. Wilsens, C. E. Koning, A. Heise, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1322–1330.
- [263] T. Aliferis, H. Iatrou, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1653–1656.
- [264] H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5884–5917.
- [265] I. Dimitrov, H. Schlaad, *Chem. Commun.* **2003**, 2944–2945.
- [266] C. D. Vacogne, H. Schlaad, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15645–15648.
- [267] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3663–3666.
- [268] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 1352–1357.
- [269] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 6193–6201.
- [270] H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14114–14115.
- [271] H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12562–12563.
- [272] H. Lu, J. Wang, Y. Lin, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13582–13583.
- [273] J. Yuan, Y. Sun, J. Wang, H. Lu, *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 891–896.
- [274] Y. Wu, D. Zhang, P. Ma, R. Zhou, L. Hua, R. Liu, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 5297.
- [275] W. Zhao, Y. Lv, J. Li, Z. Feng, Y. Ni, N. Hadjichristidis, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3590.
- [276] H. Zhang, Y. Nie, X. Zhi, H. Du, J. Yang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5155–5158.
- [277] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [278] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742–754.
- [279] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
- [280] R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014–4021.
- [281] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [282] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [283] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.
- [284] L. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933–2945.
- [285] J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315.
- [286] W. Agut, R. Agnaou, S. Lecommandoux, D. Taton, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1147–1155.
- [287] Q.-H. Zhou, J.-K. Zheng, Z. Shen, X.-H. Fan, X.-F. Chen, Q.-F. Zhou, *Macromolecules* **2010**, *43*, 5637–5646.

- [288] P. Perdih, A. Kržan, E. Žagar, *Materials* **2016**, 9, 242.
- [289] H. Tang, D. Zhang, *Polym. Chem.* **2011**, 2, 1542–1551.
- [290] A. C. Engler, H. Lee, P. T. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9334–9338.
- [291] C. Xiao, C. Zhao, P. He, Z. Tang, X. Chen, X. Jing, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, 31, 991–997.
- [292] C. C. Ahrens, M. E. Welch, L. G. Griffith, P. T. Hammond, *Biomacromolecules* **2015**, 16, 3774–3783.
- [293] A. Kapetanakis, A. Heise, *Eur. Polym. J.* **2015**, 69, 483–489.
- [294] R. Zhang, N. Zheng, Z. Song, L. Yin, J. Cheng, *Biomaterials* **2014**, 35, 3443–3454.
- [295] W. Liu, M. Zhu, J. Xiao, Y. Ling, H. Tang, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2016**, 54, 3425–3435.
- [296] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Polym. Chem.* **2016**, 7, 3487–3491.
- [297] A. Ibáñez de Opakua, F. Klama, I. E. Ndukwe, G. E. Martin, R. T. Williamson, M. Zweckstetter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 6172–6176.
- [298] J. Feijen, W. L. Sederel, K. de Groot, A. C. de Visser, A. Bantjes, *Makromol. Chem.* **1974**, 175, 3193–3206.
- [299] F. King, D. Kidd, *J. Chem. Soc. Resumed* **1949**, 3315–3319.
- [300] T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10943–10948.
- [301] T. Montag, Quervernetzte Und Funktionalisierte Polypeptide Als Orientierungsmedien in Der NMR-Spektroskopie, Dissertation, TU Darmstadt, **2013**.
- [302] D. S. Poché, M. J. Moore, J. L. Bowles, *synthetic communications* **1999**, 29, 843–854.
- [303] J. R. Kramer, T. J. Deming, *Biomacromolecules* **2010**, 11, 3668–3672.
- [304] S. Hansmann, Synthese Seitenkettensubstituierter Homopolypeptide Als Enantiodifferenzierende Orientierungsmedien Für Die NMR-Spektroskopie, Dissertation, TU Darmstadt, **2016**.
- [305] A. Paris, M. Lebon, *Process for the Purification of N-Carboxyanhydrides of Amino Acids*, **2004**, US 2004/0124144 A1.
- [306] Kommunikation Im AK Thiele, Unveröffentlichte Ergebnisse, **n.d.**
- [307] G. Kummerlöwe, S. Schmitt, B. Luy, *Open Spectrosc. J.* **2010**, 4, 16–27.
- [308] K. Mori, T. Tashiro, B. Zhao, D. M. Suckling, A. M. El-Sayed, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2642–2653.
- [309] K. S. Mali, K. Lava, K. Binnemans, S. De Feyter, *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16, 14447–14458.
- [310] A. Nuzzi, A. Fiasella, J. A. Ortega, C. Pagliuca, S. Ponzano, D. Pizzirani, S. M. Bertozzi, G. Ottonello, G. Tarozzo, A. Reggiani, T. Bandiera, F. Bertozzi, D. Piomelli, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 111, 138–159.
- [311] K. Takegoshi, K. Ogura, K. Hikichi, *J. Magn. Reson.* **1989**, 84, 611–615.
- [312] J. A. Aguilar, M. Nilsson, G. Bodenhausen, G. A. Morris, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 811–813.
- [313] J. A. Aguilar, J. Cassani, F. Probert, J. Palace, T. D. W. Claridge, A. Botana, A. M. Kenwright, *Analyst* **2019**, 144, 7270–7277.
- [314] P. Trigo-Mouriño, C. Merle, M. R. M. Koos, B. Luy, R. R. Gil, *Chem. – Eur. J.* **2013**, 19, 7013–7019.
- [315] J. W. Emsley, P. Lesot, D. Merlet, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6, 522–530.
- [316] F. Spiske, Synthese Eines Polypeptids Und Dessen Modifikation via Klick-Chemie, Bachelor-Thesis, TU Darmstadt, **2017**.
- [317] C. Aroulanda, O. Lafon, P. Lesot, *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 10628–10640.
- [318] E. Daskalaki, B. Le Droumaguet, D. Gérard, K. Velonia, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1586–1588.
- [319] W. Song, N. Zheng, M. Li, J. He, J. Li, K. Dong, K. Ullah, Y. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 469–475.

- 
- [320] S. Höger, A.-D. Meckenstock, H. Pellen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4556–4557.
- [321] H. Meier, S. Bienz, L. Bigler, T. Fox, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2012**.
- [322] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.
- [323] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 353–359.

---

## 8. Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 2.1: Anordnung und Ausrichtung calamitischer und diskotischer Mesogene anhand des Direktors in nematischen Phasen. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[53]</sup> .....	5
Abbildung 2.2: Anordnung der Mesogene in den smektischen Phasen SmA (links) und SmC (rechts). Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[50]</sup> .....	6
Abbildung 2.3: Schematische Darstellung einer cholesterischen Mesophase. Die Ausrichtung des Direktors ist über den einzelnen Abschnitten dargestellt. Die Ganghöhe entspricht einer Drehung des Direktors um $2\pi$ . Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[48,50]</sup> .....	7
Abbildung 2.4: Beispiele an Korrelationsinformationen, welche durch die jeweiligen 2D Experimente erhalten werden können. ....	8
Abbildung 2.5: Die dipolare Kopplung zwischen zwei wechselwirkenden Kernen, ist zum einen durch deren Abstand und zum anderen durch den Winkel zwischen dem Richtungsvektor, der die beiden Kerne verbindet und dem Vektor des äußeren Magnetfeldes gegeben. Abbildung reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[82,85]</sup> .....	11
Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der Signalaufspaltungen in F2 gekoppelten <sup>[95]</sup> (links) und in F1 gekoppelten <sup>[96,97]</sup> (rechts) NMR-Spektren. ....	14
Abbildung 2.7: Schematische Darstellung der Signalaufspaltungen in PSYCHEDELIC NMR-Spektren <sup>[109,110]</sup> . Signale von Protonen, die eine Kopplung zum selektiv refokussierten Proton aufweisen, zeigen eine Aufspaltung in F1 (links, Mitte), während Signale von Protonen die eine solche Kopplung nicht aufweisen, keine Aufspaltung in F1 zeigen (rechts). ....	16
Abbildung 2.8: Beispiele an Vorzeicheninformationen, welche durch das P.E.HSQMBC und das CT- $\beta$ -COSY erhalten werden können. Die roten Pfeile geben die Kopplungen an, deren Vorzeichen relativ zueinander bestimmt werden können, während die blauen Pfeile die dafür zu betrachtenden Kreuzpeaks angeben <sup>[117,119]</sup> .....	17
Abbildung 2.9: Laborfestes Koordinatensystem (links) mit Magnetfeldvektorlage parallel zur Z-Achse, indem die Orientierung des Moleküls zeitabhängig ist. Molekülfestes Koordinatensystem (rechts) mit definierter Lage des Moleküls und zeitabhängiger Orientierung des Magnetfeldvektors. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[82,85,128]</sup> .....	19
Abbildung 2.10: Schematische Darstellung der RDC basierten Strukturanalyse mittels Orientierungstensor. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[42]</sup> .....	21
Abbildung 2.11: Prinzipieller Ablauf des Quellvorgangs eines Polymergels, welcher letztlich die gewünschte Anisotropie hervorbringt.....	25

Abbildung 2.12: Das Analytmolekül wird durch Wechselwirkungen mit dem Alignment Medium, welches eine flüssigkristalline Phase ausbildet, im Magnetfeld orientiert. (Abbildung nicht maßstabsgetreu) .....	26
Abbildung 2.13: Grundlegendes Strukturelement C=O zentrierter BTAs <sup>[172,173]</sup> .....	27
Abbildung 2.14: Strukturen bekannter Homopolypeptide, welche als Alignment Medien Verwendung finden <sup>[43,92,94,190,191]</sup> .....	29
Abbildung 2.15: Stereochemischer Zusammenhang des Systems von (+/-)-IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) in PBL/DG <b>1L/1D</b> .....	32
Abbildung 2.16: Polypeptide mit Azidgruppen in den Seitenketten, welche Postpolymerisationsmodifikationen unter Verwendung von Click-Chemie ermöglichen <sup>[243,288,289]</sup> .....	48
Abbildung 2.17: Polyglutaminsäurederivate mit Dreifachbindungen in der Seitenkette, welche Postpolymerisationsmodifikationen unter Verwendung von Click-Chemie ermöglichen <sup>[289,290,294,295]</sup> .....	49
Abbildung 3.1: Mögliche diastereomorphe Wechselwirkungen zwischen den Analytmolekülen ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) und Polyglutamat basierten Alignment Medien mit einer chiralen Seitenkette ( <b>29L</b> , <b>29D</b> ). Die roten und blauen Umrandungen zeigen jeweils Paarungen auf, welche aufgrund der chiralen Seitenkette in einem diastereomorphen Verhältnis zueinander stehen. Wäre die Seitenkette achiral, würde sich für diese Paarungen eine enantiomorphe Relation ergeben.....	51
Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Vorgehensweise. Im Anschluss an die Synthese, sollen die Eigenschaften des potentiell synthetisierten Polypeptids mit sterisch anspruchsvoller chiraler Seitenkette, in Bezug auf Sekundärstruktur, Flüssigkristallinität, Orientierungseigenschaften und Enantiodifferenzierung untersucht werden.....	53
Abbildung 3.3: Prinzipiell sind zahlreiche Seitenkettenstrukturelemente über ein grundlegendes Polypeptid, welches Postpolymerisationsmodifikationen erlaubt, zugänglich.....	54
Abbildung 4.1: Strukturen der Polypeptide mit sterisch anspruchsvollen chiralen Seitenketten, welche in dieser Arbeit untersucht wurden.....	56
Abbildung 4.2: Prinzipielles Reaktionsschema zur Synthese von Verbindung <b>31L</b> .....	58
Abbildung 4.3: <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum der mit Phenylhydrazin abgespaltenen N-Phthaloyl-Schutzgruppe.....	59
Abbildung 4.4: CD-Spektren des PRNLGs <b>29L</b> (MAJ03140) in TCE (links) und THF (rechts). $[\theta]_{\text{MRW}}$ ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die	



Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder.....	68
Abbildung 4.5: Betrachtung der Proben von PRNLG <b>29L</b> in $\text{CDCl}_3$ mit (+)-IPC <b>2(+)</b> (links) und (-)-IPC <b>2(-)</b> (rechts) unter gekreuzten Polarisationsfiltern. Die Aufhellung des Dunkelfeldes durch die Polymerproben, ist im Vergleich zur isotropen Wasser-Referenz (Mitte) deutlich erkennbar. ....	69
Abbildung 4.6: $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von $\text{CDCl}_3$ in einer anisotropen Phase von PRNLG/ $\text{CDCl}_3$ (20,9 % w/w) mit (+)-IPC <b>2(+)</b> bei 300 K. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst. ..	70
Abbildung 4.7: Eigenvektoren der Orientierungstensoren von (+)-IPC <b>2(+)</b> und (-)-IPC <b>2(-)</b> in PRNLG <b>29L</b> aus MAJ03140 (links) und MAJ03136 (rechts). Die zugehörigen $\beta$ -Winkel sind unter den Sphären gegeben. Die Eigenvektoren der besten SVD-Lösung sind durch die Pfeile dargestellt. Die Datenpunktverteilungen stellen Eigenvektoren dar, welche durch Monte-Carlo-Simulation innerhalb der experimentellen Fehler gefunden wurden. ....	71
Abbildung 4.8: RDCs von IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) ermittelt in Phasen von PRNLG/ $\text{CDCl}_3$ aus MAJ03136 und MAJ03140. ....	72
Abbildung 4.9: Retrosynthetische Zerlegung von Verbindung <b>38</b> . ....	73
Abbildung 4.10: Reaktionsverlauf zur Synthese der Seitenkette <b>38</b> . ....	75
Abbildung 4.11: $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 K, 700 MHz, $\text{THF-d}_8$ ) des NCAs <b>46L</b> welches durch das Schütteln mit Kieselgel aufgereinigt wurde. ....	78
Abbildung 4.12: $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (297 K, 700 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) verschiedener Chargen der synthetisierten Polymere <b>33L</b> und <b>33D</b> . Bei genauer Betrachtung ist bei allen Chargen ein zweiter Signalsatz (bei MAJ03172 mit Pfeilen markiert) mit deutlich geringerer Intensität zu erkennen. ....	82
Abbildung 4.13: PROJECT NMR-Spektrum (297 K, 700 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) von MAJ03172 mit einer $T_2$ -Filterzeit von 1 s. Die erhaltenen Signale des Polymers sind mit Zahlen gekennzeichnet, während die Signale des zweiten Signalsatzes durch Pfeile markiert sind. ....	83
Abbildung 4.14: CD-Spektren von PSMBOLBG <b>33L</b> (schwarz) und PSMBOLBDG <b>33D</b> (blau) in TCE. $[\theta]_{\text{MRW}}$ ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder. ....	84

Abbildung 4.15: CD-Spektren von PSMBOLBG <b>33L</b> (schwarz) und PSMBODDG <b>33D</b> (blau) in THF. $[\theta]_{\text{MRW}}$ ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder.....	85
Abbildung 4.16: $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von $\text{CDCl}_3$ in einer anisotropen Phase von PSMBOLBG(MAJ03152)/ $\text{CDCl}_3$ (16,1 % w/w) ohne Analyt bei 300 K. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.....	86
Abbildung 4.17: $^2\text{H}$ -NMR-Spektren (107 MHz) von $\text{CDCl}_3$ in einer anisotropen Phase von PSMBODDG(MAJ03172)/ $\text{CDCl}_3$ mit (-)-IPC <b>2</b> (-) bei 297 K. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst. ..	87
Abbildung 4.18: $^2\text{H}$ -Image (107 MHz) von $\text{CDCl}_3$ in einer anisotropen Phase von PSMBODDG(MAJ03172)/ $\text{CDCl}_3$ (22,5 % w/w) bei 297 K. Das Spektrum wurde direkt nach der Einführung der Probe in das Spektrometer gemessen. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.....	88
Abbildung 4.19: $^2\text{H}$ -Image (107 MHz) von $\text{CDCl}_3$ in einer anisotropen Phase von PSMBODDG(MAJ03172)/ $\text{CDCl}_3$ (22,5 % w/w) bei 297 K. Das Spektrum wurde 1,5 h nach der Einführung in das Spektrometer gemessen. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst. ..	89
Abbildung 4.20: Betrachtung der Proben von PSMBOLBG <b>33L</b> der Chargen MAJ03166 (links) und MAJ03152 (rechts) in $\text{CDCl}_3$ unter gekreuzten Polarisationsfiltern. Im Falle von MAJ03166 ist im unteren Bereich der Probe ein Teil zu erkennen, welcher keine Doppelbrechung aufweist. ....	90
Abbildung 4.21: Strukturen der Polypeptide mit Dreifachbindungen in der Seitenkette, zu denen Untersuchungen in dieser Arbeit erfolgten. ....	103
Abbildung 4.22: $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von $\text{CDCl}_3$ in einer anisotropen Phase von PPCBLG/ $\text{CDCl}_3$ (12,8 % w/w) bei 297 K. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst. ....	106

Abbildung 4.23: Erhaltenes Produkt <b>57L</b> nach zweifachem Überschichten. Es liegen zum Teil weiße Kristalle, zum Teil ein bräunlich amorpher Feststoff vor. ....	108
Abbildung 4.24: CD-Spektren des PPOBLGs <b>27L</b> in TCE (links) und THF (rechts). $[\theta]_{\text{MRW}}$ ist die, auf die Wiederholungseinheit bezogene molare Elliptizität. Die Fehlerbalken geben die durch Mehrfachmessung resultierende Standardabweichung wieder.....	110
Abbildung 4.25: Betrachtung der Proben von PPOBLG <b>27L</b> in $\text{CDCl}_3$ mit (-)-IPC <b>2(-)</b> (links) und (+)-IPC <b>2(+)</b> (rechts) unter gekreuzten Polarisationsfiltern. Die Aufhellung des Dunkelfeldes durch die Polymerproben, ist im Vergleich zur isotropen Wasser-Referenz (Mitte) deutlich erkennbar. ....	111
Abbildung 4.26: $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von $\text{CDCl}_3$ in einer anisotropen Phase von PPOBLG/ $\text{CDCl}_3$ (13,0 % w/w) mit (-)-IPC <b>2(-)</b> bei 297 K. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von Aceton- $\text{d}_6$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des Chloroforms wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst. ....	112
Abbildung 4.27: $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum (107 MHz) von $\text{THF-d}_8$ in einer anisotropen Phase von PRNLG/ $\text{THF-d}_8$ (16,8 % w/w) mit (-)-IPC <b>2(-)</b> bei 297 K. Es ist zu beachten, dass eine Vorzeichenbestimmung der Quadrupolaufspaltung aufgrund von Signalüberlappung für die Aufspaltung von 12 Hz nicht eindeutig möglich war. Das Spektrum wurde anhand des $^2\text{H}$ -Signals von $\text{CDCl}_3$ , der hinzugefügten Kapillare, referenziert. Die chemische Verschiebung des $\text{THF-d}_8$ wird durch die Anwesenheit des Polymers beeinflusst.....	113
Abbildung 4.28: CLIP-HSQC-NMR-Spektren (700 MHz, 297 K) von (-)-IPC <b>2(-)</b> in einer anisotropen Phase von PPOBLG/ $\text{CDCl}_3$ (grün, 13,0 % w/w) und von (-)-IPC <b>2(-)</b> in $\text{CDCl}_3$ (schwarz). Die Deskriptoren a (antiperiplanar) und s (synperiplanar) beschreiben die Lage der diastereotopen Protonen relativ zur Dimethylbrücke. Die chemische Verschiebung wurde anhand der isotropen Messung referenziert. Das Spektrum der anisotropen Messung ist relativ zur isotropen verschoben um den übereinanderliegenden Plot zu erhalten. ....	114
Abbildung 4.29: Eigenvektoren der Orientierungstensoren von (+)-IPC <b>2(+)</b> und (-)-IPC <b>2(-)</b> in Phasen von PPOBLG <b>27L</b> in $\text{CDCl}_3$ (links) und in $\text{THF-d}_8$ (rechts). Die zugehörigen $\beta$ -Winkel sind unter den Sphären gegeben. Die Eigenvektoren der besten SVD-Lösung sind durch die Pfeile dargestellt. Die Datenpunktverteilungen stellen Eigenvektoren dar, welche durch Monte-Carlo-Simulation innerhalb der experimentellen Fehler gefunden wurden.....	115
Abbildung 4.30: Eigenvektoren der Orientierungstensoren von (+)- $\beta$ -Pinen <b>9(+)</b> und (-)- $\beta$ -Pinen <b>9(-)</b> in Phasen von PPOBLG <b>27L</b> in $\text{CDCl}_3$ (links) und in $\text{THF-d}_8$ (rechts). Die zugehörigen $\beta$ -Winkel sind unter den Sphären gegeben. Die Eigenvektoren der besten	

SVD-Lösung sind durch die Pfeile dargestellt. Die Datenpunktverteilungen stellen Eigenvektoren dar, welche durch Monte-Carlo-Simulation innerhalb der experimentellen Fehler gefunden wurden. ....	116
Abbildung 5.1: Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen der Synthese der Polypeptide mit chiralen Seitenketten.....	120
Abbildung 5.2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Synthesen von PPOBLG <b>27L</b> und PPCBLG <b>28L</b> .....	123
Abbildung 5.3: Übersicht bekannter und im Rahmen dieser Arbeit etablierter Alignment Medien auf Basis von Polyglutamaten. Die angegebenen $\beta$ -Winkel beziehen sich auf die jeweils erreichte Enantiodifferenzierung der Enantiomere des IPCs ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) in $\text{CDCl}_3$ bei ca. 300 K <sup>[94,168,190]</sup> . ....	125
Abbildung 6.1: IR-Spektrum vor der Polymerisation (schwarz) und nach beendeter Polymerisation (rot, 9 Tage) von MAJ03172.....	129
Abbildung 6.2: Prinzipieller Aufbau der Spritze mit innenliegendem Spritzenfilter und Kieselgel (links). Spritze nach der Aufreinigung eines NCAs (rechts). ....	131

---

## 9. Schemenverzeichnis

---

Schema 2.1: Möglichkeiten zur selektiven Veresterung von Glutaminsäure <b>10</b> <sup>[214–218]</sup> .....	35
Schema 2.2: Synthesevarianten zur Darstellung von NCAs <sup>[227,229–232,235–241]</sup> .....	38
Schema 2.3: Verlauf der ringöffnenden Polymerisation von NCAs nach dem „normal amine mechanism“. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[247]</sup> .....	40
Schema 2.4: Verlauf der ringöffnenden Polymerisation von NCAs nach dem „activated monomer mechanism“. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[247]</sup> .....	41
Schema 2.5: Mechanismus der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von Metallinitiatoren. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[247,252]</sup> .....	42
Schema 2.6: Mechanismus der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von Initiatoren die primäre Aminogruppen als auch sekundäre bzw. tertiäre Aminogruppen enthalten. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[269]</sup> .....	44
Schema 2.7: Verlauf der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von N-Trimethylsilyl-Aminen. Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[271]</sup> .....	45
Schema 2.8: Wechselwirkungen während der Initiation der ringöffnenden Polymerisation von NCAs unter Verwendung von TUS <b>21</b> und Aminoalkoholen (oben). Während des Kettenwachstums führt dieser Organokatalysator zu einem Gleichgewicht zwischen aktiven und passiven Kettenenden (unten). Reproduziert in Anlehnung an Lit. <sup>[269]</sup> .....	46
Schema 4.1: Retrosynthetische Zerlegung eines Polyglutamats mit chiraler Seitenkette ( <b>29L</b> ). Dieses kann letztlich auf L-Glutaminsäure <b>10L</b> und einen chiralen Alkohol <b>32</b> zurückgeführt werden. ....	55
Schema 4.2: Reaktionsschema zur Synthese des Esters <b>31L</b> unter Verwendung des Glutaminsäure-Kupfer-(II)-komplexes <b>15L</b> Die Ausbeuten zur Synthese des Esters <b>31D</b> , welcher analog synthetisiert wurde, sind in Grau gegeben.....	62
Schema 4.3: Synthese des NCAs <b>30L</b> unter Verwendung von Phosgen <b>16</b> .....	63
Schema 4.4: Reaktionsverlauf der Synthese des Glutaminsäureesters <b>48L</b> , welche in Anlehnung an Lit. <sup>[295]</sup> durchgeführt wurde. ....	104
Schema 4.5: Reaktionsverlauf der Synthese des Glutaminsäureesters <b>53L</b> , welche in Anlehnung an Lit. <sup>[294]</sup> durchgeführt wurde. ....	107

---

## 10. Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 4.1.1: Versuche zur Aufreinigung von NCA <b>30L</b> durch Chromatographie unter inerten Bedingungen.....	65
Tabelle 4.1.2: Polymerisationsparameter der Versuche zur Polymerisation von NCA <b>30L</b> .....	66
Tabelle 4.1.3: Polymerisationen im Anschluss an die Aufreinigung des NCAs <b>46L</b> durch Schütteln mit Kieselgel.....	79
Tabelle 4.1.4: Polymerisationen im Anschluss an die Aufreinigung des NCAs <b>46L</b> via Chromatographie unter inerten Bedingungen.....	81
Tabelle 6.10.1: Daten der Probenzusammensetzungen zur Vermessung von IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) unter Verwendung von PRNLG <b>29L</b> .....	169
Tabelle 6.10.2: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)-IPC <b>2(-)</b> in $CDCl_3$ bei 300 K. ....	169
Tabelle 6.10.3: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC <b>2(+)</b> in PRNLG(MAJ03136)/ $CDCl_3$ (22,4 % w/w) bei 300 K.....	170
Tabelle 6.10.4: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC <b>2(-)</b> in PRNLG(MAJ03136)/ $CDCl_3$ (22,3 % w/w) bei 300 K.....	170
Tabelle 6.10.5: Orientierungsparameter von IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) in PRNLG(MAJ03136)/ $CDCl_3$ . ....	170
Tabelle 6.10.6: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC <b>2(+)</b> in PRNLG(MAJ03140)/ $CDCl_3$ (20,9 % w/w) bei 300 K.....	171
Tabelle 6.10.7: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC <b>2(-)</b> in PRNLG(MAJ03140)/ $CDCl_3$ (20,9 % w/w) bei 300 K.....	171
Tabelle 6.10.8: Orientierungsparameter von IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) in PRNLG(MAJ03140)/ $CDCl_3$ . ....	171
Tabelle 6.10.9: Daten der Probenzusammensetzungen zur Vermessung von IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) unter Verwendung von PPOBLG <b>27L</b> .....	172
Tabelle 6.10.10: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)-IPC <b>2(-)</b> in $CDCl_3$ bei 297K. ....	172
Tabelle 6.10.11: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)-IPC <b>2(-)</b> in THF- $d_8$ bei 297K.....	173
Tabelle 6.10.12: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC <b>2(-)</b> in PPOBLG/ $CDCl_3$ (13,0 % w/w) bei 297 K. ....	174
Tabelle 6.10.13: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC <b>2(+)</b> in PPOBLG/ $CDCl_3$ (13,0 % w/w) bei 297 K. ....	174

Tabelle 6.10.14: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)-IPC <b>2(-)</b> in PPOBLG/THF-d <sub>8</sub> (16,8 % w/w) bei 297 K.....	175
Tabelle 6.10.15: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)-IPC <b>2(+)</b> in PPOBLG/THF-d <sub>8</sub> (16,8 % w/w) bei 297 K.....	175
Tabelle 6.10.16: Orientierungsparameter von IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) in PPOBLG/CDCl <sub>3</sub> .....	176
Tabelle 6.10.17: Orientierungsparameter von IPC ( <b>2(+)</b> , <b>2(-)</b> ) in PPOBLG/THF-d <sub>8</sub> .....	176
Tabelle 6.10.18: Daten der Probenzusammensetzungen zur Vermessung von $\beta$ -Pinen ( <b>9(+)</b> , <b>9(-)</b> ) unter Verwendung von PPOBLG <b>27L</b> . ....	177
Tabelle 6.10.19: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen <b>9(-)</b> in CDCl <sub>3</sub> bei 297K.....	177
Tabelle 6.10.20: Extrahierte isotrope Kopplungskonstanten ( $^1J_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen <b>9(-)</b> in THF-d <sub>8</sub> bei 297K. ....	178
Tabelle 6.10.21: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen <b>9(-)</b> in PPOBLG/CDCl <sub>3</sub> (13,3 % w/w) bei 297 K.....	179
Tabelle 6.10.22: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)- $\beta$ -Pinen <b>9(+)</b> in PPOBLG/CDCl <sub>3</sub> (13,3 % w/w) bei 297 K.....	179
Tabelle 6.10.23: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (+)- $\beta$ -Pinen <b>9(+)</b> in PPOBLG/THF-d <sub>8</sub> (16,9 % w/w) bei 297 K.....	180
Tabelle 6.10.24: Extrahierte totale Kopplungskonstanten ( $^1T_{CH}$ ) für (-)- $\beta$ -Pinen <b>9(-)</b> in PPOBLG/THF-d <sub>8</sub> (16,8 % w/w) bei 297 K.....	180
Tabelle 6.10.25: Orientierungsparameter von $\beta$ -Pinen ( <b>9(+)</b> , <b>9(-)</b> ) in PPOBLG/CDCl <sub>3</sub> . ....	181
Tabelle 6.10.26: Orientierungsparameter von $\beta$ -Pinen ( <b>9(+)</b> , <b>9(-)</b> ) in PPOBLG/THF-d <sub>8</sub> .....	181
Tabelle 6.11.1: Strukturkoordinaten des (+)- $\beta$ -Pinens <b>9(+)</b> , welche zur Bestimmung der Orientierungstensoren verwendet wurden.....	182
Tabelle 6.11.2: Strukturkoordinaten des (-)-IPCs <b>2(-)</b> , welche zur Bestimmung der Orientierungstensoren verwendet wurden.....	183

---

## 11. Erklärungen

---

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt und noch keinen Promotionsversuch unternommen habe.

Darmstadt, den 07.07.2020

Marcel Alcaraz Janßen





---

### **Erklärung der Übereinstimmung**

Ich erkläre hiermit, dass die elektronische Version der Doktorarbeit mit der schriftlichen Version übereinstimmt. Die elektronische Version liegt dem Prüfungssekretariat vor.

Darmstadt, den 07.07.2020

Marcel Alcaraz Janßen